

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTER ISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RoActemra 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato yra 20 mg tocilizumabo\*

Kiekviename 4 ml flakone yra 80 mg tocilizumabo\* (20 mg/ml).  
Kiekviename 10 ml flakone yra 200 mg tocilizumabo\* (20 mg/ml).  
Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg tocilizumabo\* (20 mg/ml).

\* Humanizuotas rekombinacinis monokloninis imunoglobulino G1 poklasio antikūnas prieš žmogaus interleukino-6 (IL-6) receptorius, rekombinacinės DNR technologijos būdu pagamintas kininių žiurkėnukų kiaušidžių (KŽK) ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename 80 mg flakone yra 0,10 mmol (2,21 mg) natrio.  
Kiekviename 200 mg flakone yra 0,20 mmol (4,43 mg) natrio.  
Kiekviename 400 mg flakone yra 0,39 mmol (8,85 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba gelsvas tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

RoActemra ir metotreksato (angl., MTX) derinys yra skirtas:

- sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems ir MTX dar negydytiems suaugusiesiems gydyti;
- vidutinio arba didelio aktyvumo RA sergantiems suaugusiesiems gydyti, jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) ar navikų nekrozės faktorius (NMF) antagonistų buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

Jeigu ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra.

Nustatyta, kad gydymas RoActemra mažina sąnarių pažeidimo, nustatyto rentgeniniu tyrimu, progresavimo greitį ir gerina fizinę pacientų būklę, skiriant jo kartu su metotreksatu.

RoActemra skirtas koronaviruso infekcijos sukeltos ligos (COVID-19 ligos) gydymui suaugusiesiems kuriems yra skiriami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir yra taikoma deguonies terapija ar dirbtinė plaučių ventiliacija.

RoActemra skiriamas 2 metų amžiaus ir vyresnių ligonių, sergančių aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu (sJIA), gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Ligonius galima gydyti vien RoActemra (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka) arba kartu su MTX.

RoActemra kartu su metotreksatu (MTX) skiriamas 2 metų amžiaus ir vyresnių ligonių, sergančių jaunatviniu idiopatinio poliartritu (pJIA; kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jei ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas. Ligonius galima gydyti vien RoActemra, jeigu jie MTX netoleruoja arba jiems netinka skirti tolesnio gydymo MTX.

RoActemra skirtas chimerinį antigeno receptorių (CAR) turinčių T ląstelių sukkelto sunkaus ar gyvybei pavojų lemiančio citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS) gydymui suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, COVID-19 ligos, sJIA, pJIA arba CIS diagnozavimo ir gydymo patirties.

Visiems RoActemra gydomiems ligoniams reikia duoti „Paciento budrumo kortelę“.

### Dozavimas

#### RA sergantiems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas yra po 8 mg/kg kūno svorio kartą kas keturias savaites.

Asmenims, kurių kūno svoris didesnis kaip 100 kg, nerekomenduojama skirti didesnės kaip 800 mg dozės infuzijų (žr. 5.2 skyrių).

Atliekant klinikinius tyrimus, didesnės kaip 1,2 g dozės nebuvo vertinamos (žr. 5.1 skyrių).

Dozės koregavimas atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų pokyčius (žr. 4.4 skyrių).

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

Laboratorinė reikšmė	Veiksmas
Daugiau 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR).	<p>Jeigu taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę.</p> <p>Šiems rodmenims nuolat didėjant, RoActemra dozę mažinti iki 4 mg/kg arba gydymą RoActemra nutraukti, kol alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas sunormalės.</p> <p>Iš naujo pradėti gydyti 4 mg/kg arba 8 mg/kg doze, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.</p>
Daugiau 3 bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR (patvirtinus kartotinai tiriant, žr. 4.4 skyrių).	<p>Nutraukti RoActemra vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis rekomendacijomis daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršijus VNR.</p> <p>Jeigu padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR išlieka, gydymą RoActemra nutraukti.</p>
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Gydymą RoActemra nutraukti.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau RoActemra negydytų pacientų, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^9/l$ )	Veiksmas
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai ANS pasidaro $> 1 \times 10^9/l$ , gydymą RoActemra atnaujinti, dozuojant po 4 mg/kg ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozę didinti iki 8 mg/kg.
ANS < 0,5	Gydymą RoActemra nutraukti.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/\mu l$ )	Veiksmas
50–100	Nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/\mu l$ , gydymą RoActemra atnaujinti, dozuojant po 4 mg/kg ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozę didinti iki 8 mg/kg.
< 50	Gydymą RoActemra nutraukti.

Koronaviruso infekcijos sukelta liga (COVID-19 liga)

Rekomenduojamas dozavimas COVID-19 ligos gydymui pacientams, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir yra taikoma deguonies terapija ar dirbtinė plaučių ventiliacija yra vienkartinė 8 mg/kg kūno masės dozės infuzija į veną per 60 minučių. Jeigu po pirmosios dozės klinikiniai požymiai ir simptomai blogėja, galima papildomai infuzuoti vieną 8 mg/kg kūno masės dozę. Tarp šių dviejų infuzijų reikia padaryti bent 8 valandų pertrauką.

Pacientams, kurių kūno masė didesnė kaip 100 kg, didesnės kaip 800 mg dozės infuzuoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

RoActemra nerekomenduojama skirti COVID-19 liga sergantiems pacientams, kuriems yra gautas bet kuris iš toliau nurodytų laboratorinių tyrimų rodmenų nuokrypių.

Laboratorinio tyrimo tipas	Laboratorinė vertė	Veiksmas
Kepenų fermentai	$\geq 10 \times \text{VNR}$	RoActemra leisti nerekomenduojama
Absoliutusias neutrofilų skaičius	$< 1 \times 10^9 / l$	
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^3 / \mu l$	

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS) (suaugusiesiems ir vaikams)

Rekomenduojamas dozavimas gydant CIS yra 8 mg/kg pacientams, kurie sveria 30 kg ar daugiau, arba 12 mg/kg pacientams, kurie sveria mažiau kaip 30 kg; ši dozė skiriama kaip 60 minučių trukmės intraveninė infuzija. RoActemra galima skirti vieną arba kartu su kortikosteroidais.

Jeigu po pirmosios dozės vartojimo nenustatoma klinikinio CIS požymių ir simptomų palengvėjimo, galima skirti iki 3 papildomų RoActemra dozių. Intervalas tarp dviejų gretimų dozių vartojimo turi būti bent 8 valandos. Pacientams, kuriems pasireiškia CIS, nerekomenduojama skirti didesnės kaip 800 mg dozės vienos infuzijos metu.

Pacientams, kuriems pasireiškia sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis CIS, dėl pagrindinės piktybinės ligos, anksčiau skirtos limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos ar paties CIS dažnai nustatoma citopenijų arba padidėjęs ALT ar AST aktyvumas.

### Specialios populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

#### *sJIA sergantiems pacientams*

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 2 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra po 8 mg/kg kūno svorio kartą kas dvi savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – po 12 mg/kg kūno svorio kartą kas dvi savaites. Dozę reikia apskaičiuoti pagal paciento kūno svorį prieš kiekvieną vaistinio preparato skyrimą. Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno svoriui.

Į veną vartojamo RoActemra saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių, rekomenduojama laikinai nevartoti tocilizumabo, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje. Jeigu būtina, reikia koreguoti kartu vartojamų MTX ir (arba) kitų vaistų dozes arba nutraukti jų vartojimą, o tocilizumabo laikinai nevartoti, kol bus įvertinta klinikinė situacija. Kadangi sJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių ligų, kurios gali įtakoti laboratorinių rodiklių reikšmes, pasireiškus šių rodiklių pokyčiams, sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą turi būti priimtas atskirai įvertinus kiekvieno paciento medicininę būklę.

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

<b>Laboratorinė reikšmė</b>	<b>Veiksmas</b>
Daugiau 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę.  Šiems rodmenims esant nuolat padidėjusiems nurodytose ribose, RoActemra vartojimą nutraukti, kol ALT/AST aktyvumas taps normaliu.
Daugiau 3 bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę.  Nutraukti RoActemra vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis anksčiau pateiktomis rekomendacijomis, taikomomis kai rodmuo daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR	Gydymą RoActemra nutraukti.  Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^9/l$ )	Veiksmas
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Laikinais nutraukti RoActemra vartojimą. Kai ANS tampa $> 1 \times 10^9/l$ , gydymą RoActemra atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/mkl$ )	Veiksmas
50 - 100	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Laikinais nutraukti RoActemra vartojimą. Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/mkl$ , gydymą RoActemra atnaujinti.
< 50	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima įvertinti tocilizumabo dozės sumažinimo poveikį sJIA pacientams, pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis pagerėjimas stebimas per 6 savaites nuo gydymo RoActemra pradžios. Jeigu per šį laikotarpį pacientui nepasireiškia jokie pagerėjimo, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti tolesnio gydymo galimybę.

#### *pJIA sergantiems pacientams*

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 2 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra po 8 mg/kg kūno svorio kartą kas 4 savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – po 10 mg/kg kūno svorio kartą kas 4 savaites. Dozę reikia apskaičiuoti pagal paciento kūno svorį prieš kiekvieną vaistinio preparato skyrimą. Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno svoriui.

Į veną vartojamo RoActemra saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių, rekomenduojama laikinai nevertoti tocilizumabo, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje. Jeigu būtina, reikia koreguoti kartu vartojamų MTX ir (arba) kitų vaistų dozes arba nutraukti jų vartojimą, o tocilizumabo laikinai nevertoti, kol bus įvertinta klinikinė situacija. Kadangi pJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių ligų, kurios gali turėti įtakos laboratorinių rodmenų reikšmėms, pasireiškus šių rodmenų pokyčiams, sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

<b>Laboratorinė reikšmė</b>	<b>Veiksmas</b>
Daugiau 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę.  Šiems rodmenims esant nuolat padidėjusiems nurodytose ribose, RoActemra vartojimą nutraukti, kol ALT/AST aktyvumas taps normaliu.
Daugiau 3 bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę.  Nutraukti RoActemra vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis anksčiau pateiktomis rekomendacijomis, taikomomis kai rodmuo daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR	Gydymą RoActemra nutraukti.  Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

<b>Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius <math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Veiksmas</b>
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Laikina nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai ANS tampa > $1 \times 10^9/l$ , gydymą RoActemra atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą RoActemra nutraukti.  Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

<b>Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius × 10<sup>3</sup>/mkl)</b>	<b>Veiksmas</b>
50 - 100	Jei taip tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę.  Laikina nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai trombocitų skaičius > 100 × 10 <sup>3</sup> /μl, gydymą RoActemra atnaujinti.
< 50	Gydymą RoActemra nutraukti.  Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

Tocilizumabo dozės mažinimas pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių nebuvo tirtas.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis pagerėjimas stebimas per 12 savaičių nuo gydymo RoActemra pradžios. Jeigu per šį laikotarpį pacientui nepasireiškia jokio pagerėjimo, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti tolesnio gydymo galimybę.

#### *Senyvi pacientai*

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Kai inkstų sutrikimas lengvas, dozės keisti nereikia. Ligonių, kurių inkstų sutrikimas vidutinio sunkumo ir sunkus, gydymas RoActemra netirtas (žr. 5.2 skyrių). Šių ligonių inkstų funkciją reikia dažnai tikrinti.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Ligonių, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas RoActemra netirtas. Taigi, jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Praskiestą RoActemra RA, sJIA, pJIA, CIS ar COVID-19 liga sergantiems pacientams reikia sulašinti į veną per 1 valandą.

≥ 30 kg sveriantiems RA, sJIA, pJIA, CIS ar COVID-19 liga sergantiems pacientams RoActemra reikia praskiesti aseptinėmis sąlygomis iki galutinio 100 ml tūrio steriliu nepirogeniniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

< 30 kg sveriantiems sJIA, pJIA ar CIS sergantiems pacientams RoActemra reikia praskiesti aseptinėmis sąlygomis iki galutinio 50 ml tūrio steriliu nepirogeniniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Jeigu atsiranda su infuzija susijusios reakcijos požymių ar simptomų, nedelsdami sulėtinkite arba nutraukite infuziją ir paskirkite atitinkamą vaistinių preparatų ar palaikomąjį gydymą (žr. 4.4 skyrių).



### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi sunki infekcinė liga, išskyrus COVID-19 ligą (žr. 4.4 skyrių).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### *Atsekamumas*

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti (ar nurodyti) prekinį paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

RA, sJIA ir pJIA

#### *Infekcinės ligos*

Pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant RoActemra, buvo pastebėta sunkių ir kartais mirtinų infekcinių ligų atvejų (žr. 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Gydymą RoActemra draudžiama pradėti esant aktyviai infekcinei ligai (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas suserga sunkia infekcine liga, RoActemra vartojimas turi būti nutraukiamas, kol infekcinė liga bus pagydyta (žr. 4.8 skyrių). Svarstant, ar gydyti RoActemra pacientus, kuriems buvo kartotinių ar lėtinių infekcinių ligų arba yra gretutinių ligų (pvz., divertikulitas, diabetas ir intersticinė plaučių liga), kurios gali sudaryti palankias sąlygas infekcinių ligų atsiradimui, sveikatos priežiūros specialistams reikia būti atsargiems.

Gydant pacientus biologiniais preparatais, rekomenduojama būti budriems, kad būtų laiku nustatytos sunkios infekcinės ligos, kadangi dėl ūminės fazės reakcijos slopinimo ūminio uždegimo požymiai ir simptomai gali būti susilpnėję. Tiriant, ar pacientui nėra galimos infekcinės ligos, reikia atsižvelgti į tocilizumabo poveikį C reaktyviajam baltymui (CRB), neutrofilams ir infekcijos požymiams bei simptomams. Pacientus (įskaitant jaunesnius sJIA arba pJIA sergančius pacientus, kuriems yra sunkiau pranešti apie savo simptomus) ir sJIA arba pJIA sergančių pacientų tėvus ar globėjus reikia įspėti nedelsiant kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą atsiradus bet kokiems infekciją rodantiems simptomams, kad būtų užtikrintas greitas ligos įvertinimas ir paskirtas reikiamas gydymas.

#### *Tuberkuliozė*

Prieš pradėdant gydyti RoActemra preparatu, reikia iširti, ar RA, sJIA ir pJIA sergančiam pacientui nėra latentinės tuberkuliozės (TB), kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais preparatais. Prieš pradėdant gydyti RoActemra preparatu, pacientus, kuriems yra latentinė TB, reikia gydyti įprastiniais vaistais nuo mikobakterijų. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams primename apie klaidingai neigiamos tuberkulino reakcijos odoje bei TB interferono gama kraujo tyrimo rezultato pavojų, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra nusilpęs.

Pacientams reikia paaiškinti, kad jie kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu gydymo RoActemra metu arba po jo atsiranda galimai tuberkuliozės infekcijos požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs kosulys, išsekimas ar kūno masės mažėjimas, nežymus karščiavimas).

#### *Virusų reaktyvavimas*

Gauta pranešimų apie virusų (pvz., hepatito B viruso) reaktyvavimą, RA gydant biologiniais preparatais. Pacientai, kuriems atrankos metu buvo nustatyta hepatito viruso infekcijos žymenų, nebuvo įtraukiami į klinikinius tocilizumabo tyrimus.

#### *Divertikulito komplikacijos*

Gydant RoActemra RA sergančius pacientus, nedažnai gauta pranešimų apie divertikulų prakiurimą, kaip divertikulito komplikaciją (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientui yra buvęs žarnų išopėjimas ar divertikulitas, RoActemra reikia vartoti atsargiai. Jei pacientui atsiranda simptomų, galinčių rodyti komplikotą divertikulitą, pavyzdžiui, pilvo skausmas, kraujavimas ir (arba) nepaaiškinamas vidurių pakitimas ir karščiavimas, pacientą reikia greitai tirti, kad anksti būtų nustatytas divertikulitas, kuris gali būti susijęs su virškinimo trakto prakiurimu.

### *Padidėjusio jautrumo reakcijos*

Esama pranešimų, kad RoActemra infuzija būna susijusi su sunkia padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.8 skyrių). Tokios reakcijos gali būti dar sunkesnės ir net gali lemti mirtį tiems pacientams, kuriems padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė ankstesnių infuzijų metu, net jei jiems buvo skirta premedikacija steroidais ir antihistamininiais preparatais. Jeigu gydant RoActemra pasireikštų anafilaksinė reakcija, reikia turėti nedelsiamam vartojimui paruoštų reikiamų gydymo priemonių. Jeigu pasireikštų anafilaksinė reakcija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo ar sunki su infuzija susijusi reakcija, RoActemra vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir vaisto daugiau nevertoti.

### *Aktyvi kepenų liga ir kepenų funkcijos sutrikimas*

Gydymas RoActemra, ypač vartojant jį kartu su MTX, gali būti susijęs su padidėjusiu kepenų transaminazių aktyvumu, todėl svarstant aktyvia kepenų liga ar kepenų funkcijos sutrikimu sergančių ligonių gydymą, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### *Toksinis poveikis kepenims*

Gydant RoActemra yra dažnai pastebėtas trumpalaikis arba protarpinis nedidelis ir vidutinio laipsnio kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kartu su RoActemra vartojant potencialiai hepatotoksiškų vaistų (pvz., MTX) pastebėta, kad toks poveikis pasitaiko dažniau. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų atlikti kitų kepenų funkcijos tyrimų, įskaitant bilirubino koncentracijos nustatymą, kai kliniškai svarbu.

Vartojant RoActemra yra pastebėta sunki vaisto sukelta kepenų pažaida, įskaitant ūminį kepenų nepakankamumą, hepatitą ir gelta (žr. 4.8 skyrių). Sunki kepenų pažaida pasireiškė nuo RoActemra gydymo pradžios praėjus nuo 2 savaičių iki daugiau nei 5 metų. Pastebėta kepenų nepakankamumo atvejų, dėl kurių kepenis reikėjo persodinti. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus kepenų pažaidos požymiams ar simptomams jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Svarstant, ar pradėti gydyti RoActemra preparatu pacientus, kurių ALT ar AST kiekis daugiau kaip 1,5 karto didesnis už VNR, reikia būti atsargiems. RA, pJIA ar sJIA sergančių pacientų, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas yra daugiau kaip 5 kartus didesnis už VNR, gydyti nerekomenduojama.

RA, pJIA ar sJIA sergantiems pacientams per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ALT ir AST kiekį reikia tikrinti kas 4 – 8 savaites, paskui – kas 12 savaičių. Apie rekomenduojamus pakeitimus, įskaitant gydymo RoActemra nutraukimą, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumą žr. 4.2 skyriuje. ALT ar AST kiekiui padidėjus daugiau kaip 3–5 kartus už VNR, jei tai patvirtinta kartotiniu tyrimu, gydymą RoActemra reikia nutraukti.

### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

Gydant tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su MTX, sumažėjo neutrofilų ir trombocitų kiekis (žr. 4.8 skyrių). Ligoniams, anksčiau gydytiems NNF antagonistu, gali būti didesnis neutropenijos pavojus.

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau RoActemra negydytų pacientų, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip  $2 \times 10^9/l$ . Svarstant, ar pradėti gydyti RoActemra ligonius, kurių trombocitų skaičius yra sumažėjęs (t. y., trombocitų skaičius mažesnis kaip  $100 \times 10^3/mkl$ ), reikia būti atsargiems. RA, sJIA ir pJIA sergančių pacientų, kurių ANS yra  $< 0,5 \times 10^9/l$  arba trombocitų skaičius  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , toliau gydyti nerekomenduojama.

Sunki neutropenija gali būti susijusi su padidėjusia sunkių infekcinių ligų rizika, nors iki šiol su RoActemra vykdytų klinikinių tyrimų metu nebuvo aiškaus ryšio tarp sumažėjusio neutrofilų skaičiaus ir sunkių infekcinių ligų išsivystymo atvejų.

RA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti nuo 4 iki 8 savaitės nuo gydymo pradžios, paskui – pagal įprastinę klinikinę praktiką. Dozių keitimo rekomendacijas, atsižvelgiant į ANS ir trombocitų skaičių, žr. 4.2 skyriuje.

SJIA ir pJIA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti prieš pradėdant antrąją infuziją ir paskui laikantis geros klinikinės praktikos (žr. 4.2 skyrių).

#### *Lipidų rodmenys*

Gydant ligonius tocilizumabu, pastebėtas lipidų rodmenų padidėjimas, įskaitant bendrąjį cholesterolį, mažo tankio lipoproteinus (MTL), didelio tankio lipoproteinus (DTL) ir trigliceridus (žr. 4.8 skyrių). Daugumai ligonių aterogeninių rodmenų nepadaugėjo, o bendrojo cholesterolio padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistais.

SJIA, pJIA ir RA sergančius pacientus pradėjus gydyti RoActemra, po 4 – 8 savaičių reikia tikrinti lipidų koncentraciją. Pacientus reikia gydyti pagal vietines klinikinės hiperlipidemijos gydymo rekomendacijas.

#### *Nervų sistemos sutrikimai*

Gydytojai turi budriai stebėti, ar neatsiranda simptomų, galinčių rodyti naujai prasidedančius centrinės sistemos sutrikimus, susijusius su demielinizacija. Ar RoActemra gali sukelti demielinizaciją centrinėje nervų sistemoje, kol kas nežinoma.

#### *Piktybiniai navikai*

RA sergantiems ligoniams yra didesnis pavojus susirgti piktybiniais navikais. Imuninės sistemos atsaką keičiantys vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų pavojų.

#### *Vakcinacija*

Gydant RoActemra, gyvosiomis ir gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis neturėtų būti skiepijama, nes klinikinis saugumas nenustatytas. Atsitiktinių imčių atviro klinikinio tyrimo metu RA sirgę suaugę pacientai, gydyti RoActemra ir MTX, gebėjo įgyti veiksmingą imunininį atsaką tiek į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, tiek ir į stabligės anatoksino vakciną; šis atsakas buvo panašus į vien tik MTX vartojusių pacientų atsaką. Rekomenduojama kad visi pacientai, ypatingai sJIA ir pJIA sergantys pacientai, prieš pradėdant gydyti RoActemra būtų paskiepyti visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis, atsižvelgiant į šiuolaikines imunizacijos rekomendacijas. Laikotarpis tarp skiepavimo gyvosiomis vakcinomis ir gydymo RoActemra pradžios turi atitikti šiuolaikines vakcinacijos rekomendacijas dėl imuninę sistemą slopinančių preparatų vartojimo.

#### *Širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika*

RA sergantiems asmenims būna padidėjęs širdies ir kraujagyslių sutrikimų pavojus, todėl imantis įprastinių sveikatos priežiūros priemonių, šiuos rizikos veiksnius (pvz., hipertenziją, hiperlipidemiją) reikia šalinti.

#### *Derinimas su NNF antagonistais*

Nėra jokios RoActemra vartojimo su NNF antagonistais ar kitais biologiniais preparatais RA, sJIA arba pJIA sergantiems pacientams gydyti patirties. RoActemra vartoti su kitais biologiniais preparatais nerekomenduojama.

#### *Natris*

Šio vaistinio preparato didžiausioje 1200 mg dozėje yra 1,17 mmol (arba 26,55 mg) natrio. Į tai reikia atsižvelgti pacientams, kurių dietoje reguliuojamas natrio kiekis. Mažesnėse už 1025 mg šio vaistinio preparato dozėse natrio yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg), t. y., iš esmės jose natrio nėra.

#### COVID-19 liga sergantys pacientai

- RoActemra veiksmingumas gydant COVID-19 liga sergančius pacientus, kuriems C - reaktyvus baltymas ( CRP) lygis nepadidėjęs, nenustatytas (žr. 5.1 skyrių).
- RoActemra negalima skirti COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurie nevaratoja sisteminių kortikosteroidų, nes negalima atmesti šio pogrupio mirtingumo padidėjimo (žr. 5.1 skyrių).

## Infekcijos

COVID-19 liga sergantiems pacientams RoActemra negalima skirti, jeigu jie tuo pat metu serga kita sunkia aktyvia infekcine liga. Sveikatos priežiūros specialistai turi būti atsargūs, svarstydami RoActemra vartojimą pacientams, kuriems anksčiau buvo pasikartojančių ar lėtinių infekcijų arba diagnozuota gretutinių ligų (pvz., divertikulitas, diabetas ir intersticinė plaučių liga), dėl kurių pacientai gali būti linkę į infekcijas.

## Hepatotoksiškumas

Pacientams, hospitalizuotiems dėl COVID-19 ligos, gali būti padidėjęs ALT arba AST aktyvumas. Dauginis organų nepakankamumas, kai pažeistos ir kepenys, laikomas kaip sunkios COVID-19 ligos komplikacija. Nusprendžiant, ar galima skirti tocilizumabą, būtina pasverti galimą gydymo COVID-19 ligos naudą ir galimą ūminio gydymo tocilizumabu riziką. COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurių organizme ALT arba AST aktyvumas daugiau nei 10 kartų viršija VNR, RoActemra skirti nerekomenduojama. COVID-19 liga sergantiems pacientams ALT ir AST būtina stebėti, laikantis galiojančios įprastos klinikinės praktikos.

## Kraujo rodmenų nuokrypiai nuo normos

COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurių ANS yra  $< 1 \times 10^9/l$  arba trombocitų skaičius  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , gydymo skirti nerekomenduojama. Neutrofilų ir trombocitų skaičių būtina stebėti, laikantis galiojančios įprastos klinikinės praktikos (žr. 4.2 skyrių).

## Vaikų populiacija

### *sJIA sergantiems pacientams*

sJIA sergantiems pacientams gali išsivystyti sunkus pavojų gyvybei galintis lemti sutrikimas – makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS). Klinikinių tyrimų metu tocilizumabo poveikis pacientams aktyvaus MAS epizodo metu nebuvo tirtas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Vienkartinės 10 mg/kg tocilizumabo dozės vartojimas kartu su 10 – 25 mg MTX kartą per savaitę klinikai reikšmingo poveikio MTX ekspozicijai neturėjo.

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, jokio MTX, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ar kortikosteroidų poveikio tocilizumabo klirensui nenustatyta.

Citokinai, pavyzdžiui, IL-6, slopina kepenų CYP450 fermentų ekspresiją, tai skatina lėtinį uždegimą. Todėl pradėjus gydyti stipriais citokinus slopinančiais vaistais, pavyzdžiui, tocilizumabu, CYP450 ekspresija gali atsinaujinti.

*In vitro* tyrimų žmogaus hepatocitų kultūroje duomenys rodo, kad IL-6 mažina CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 fermentų ekspresiją. Tocilizumabas šių fermentų ekspresiją normalizuoja.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo RA sergantys pacientai, metu paskyrus vienkartinę tocilizumabo dozę, po vienos savaitės simvastatino (CYP3A4 substrato) koncentracija sumažėjo 57 % ir tapo panašia ar nedaug didesne už simvastatino koncentraciją sveikiems savanoriams.

Pradedant ar baigiant gydyti tocilizumabu pacientus, vartojančius vaistinių preparatų, kurie yra individualiai priderinti ir yra metabolizuojami CYP450 3A4, 1A2 ar 2C9 (pvz., metilprednizolono, deksametazono [nepamirštant geriamųjų gliukokortikoidų nutraukimo sindromo galimybės], atorvastatino, kalcio kanalų blokatorių, teofilino, varfarino, fenpropumono, fenitoino, ciklosporino ar benzodiazepinų), reikia atidžiai stebėti, nes gydomajam poveikiui palaikyti gali tekti didinti dozes. Kadangi tocilizumabo pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) yra palyginti ilgas, jo poveikis CYP450 fermentų aktyvumui gali išlikti keletą savaičių po gydymo nutraukimo.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius.

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie tocilizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad didelė dozė sukelia padidėjusį savaiminių persileidimų, gemalo ar vaisiaus žūties pavojų (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

RoActemra nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

### Žindymas

Ar tocilizumabas prasiskverbia į moters pieną, nežinoma. Tocilizumabo išsiskyrimas į gyvūnų patelių pieną netirtas. Sprendžiant tęsti ar nutraukti žindymą ar tęsti ar nutraukti gydymą RoActemra preparatu, reikia atsižvelgti į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo RoActemra preparatu naudą moteriai.

### Vaisingumas

Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys tocilizumabo poveikio vaisingumui nerodo.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

RoActemra gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai (žr.4.8 skyrių apie svaigulį).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) (pasireiškusios  $\geq 5\%$  visų RA, sJIA, pJIA ar CIS sirgusių pacientų, gydytų vien tik tocilizumabu arba kartu su LMVNR), apie kurias gauta pranešimų, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, hipertenzija ir ALT koncentracijos padidėjimas.

Sunkiausios NRV buvo sunkios infekcinės ligos, divertikulito komplikacijos ir padidėjusio jautrumo reakcijos.

Dažniausiai pastebėtos NRV (pasireiškusios  $\geq 5\%$  pacientų, tocilizumabu gydytų nuo COVID-19 ligos) buvo padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas, vidurių užkietėjimas ir šlapimo takų infekcija.

RoActemra klinikinių tyrimų metu ir (arba) poregistracinio stebėjimo metu pagal spontaninių atvejų pranešimus, literatūroje aprašytus atvejus ir neintervencinių tyrimų programos metu pastebėtos NRV yra išvardytos 1-oje ir 2-oje lentelėse pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienos NRV dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) ir labai retas ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

## RA sirgę pacientai

Tocilizumabo saugumo savybės buvo tirtos keturių placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (II, III, IV ir V tyrimai), vieno MTX kontroliuoto tyrimo (I tyrimas) ir šių tyrimų tęstinių laikotarpių metu (žr. 5.1 skyrių).

Keturiuose tyrimuose (I, III, IV ir V tyrimai) dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio trukmė buvo 6 mėnesiai, o viename tyrime (II tyrimas) – iki 2 metų. Atliekant dvigubai koduotus kontroliuojamus tyrimus, 774 pacientai gydyti tocilizumabo 4 mg/kg doze kartu su MTX, 1 870 pacientų – tocilizumabo 8 mg/kg doze kartu su MTX ar kitais LMVNR, o 288 pacientai – vien tik tocilizumabo 8 mg/kg doze.

Atliekant ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos analizę, buvo įtraukti visi pacientai, kurie buvo gydyti bent viena tocilizumabo doze arba dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio, arba atviro šių tyrimų tęstinio laikotarpio metu. Iš 4 009 tirtosios populiacijos pacientų, 3 577 buvo gydomi mažiausiai 6 mėnesius, 3 296 – mažiausiai vienerius metus, 2 806 – mažiausiai 2 metus, o 1 222 – 3 metus.

*1 lentelė. Suminiai duomenys apie NRV, pasireiškusias RA sergantiems pacientams, gydytiems vien tocilizumabu arba kartu su MTX ar kitais LMVNR dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio metu arba po vaisto pateikimo į rinką*

MedDRA Organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	Celiulitas, pneumonija, burnos paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė	Divertikulitas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija (mirtina) <sup>1, 2, 3</sup>
Endokrininiai sutrikimai			Hipotirozė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipercholesterolemija*		Hipertrigliceridemija	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys		
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, dusulys		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, burnos išopėjimas, gastritas	Stomatitas, skrandžio opa	
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai				Vaisto sukelta kepenų pažeida, hepatitas, gelta Labai reti: kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė		Stevens-Johnson sindromas <sup>3</sup>
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų akmenligė	

MedDRA Organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Periferinė edema, padidėjusio jautrumo reakcijos		
Tyrimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kūno masės padidėjimas, bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas*		

\* įskaičiuoti padidėjimų atvejai, nustatyti įprastos laboratorinės stebėsenos metu (žiūrėkite aprašymą žemiau)

<sup>1</sup> žr. 4.3 skyrių.

<sup>2</sup> žr. 4.4 skyrių.

<sup>3</sup> Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta poregistracinės stebėsenos metu, tačiau kontroliuotų klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta. Ši dažnio kategorija buvo apytikriai apskaičiuota kaip viršutinė 95 % pasikliautinio intervalo riba, apskaičiuota remiantis bendru pacientų, gydytų tocilizumabu klinikinių tyrimų metu, skaičiumi.

### *Infekcinės ligos*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, visų infekcijų, apie kurias gauta pranešimų gydant tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR, dažnis buvo 127 atvejai iš 100 pacientų metų, palyginti su 112 atvejų iš 100 pacientų metų placebo ir LMVNR grupėje. Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, gydant RoActremra bendrasis infekcinių ligų dažnis buvo 108 atvejai 100 pacientų ekspozicijos metų.

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis gydant tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR buvo 5,3 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, palyginti su 3,9 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų placebo ir LMVNR grupėje. Monoterapijos tyrimo duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis tocilizumabo grupėje buvo 3,6 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, o MTX grupėje – 1,5 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų.

Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis sunkių infekcijų (bakterinių, virusinių ir grybelinių) dažnis buvo 4,7 atvejo 100 pacientų metų. Sunkios infekcinės ligos, apie kurias gauta pranešimų, kai kurios lėmusios pacientų mirtį, buvo aktyvi tuberkuliozė, kuri galėjo pasireikšti kaip plaučių arba ekstrapulmoninė liga, invazinė plaučių infekcija, įskaitant kandidozę, aspergiliozę, kokcidiodomikozę ir *pneumocystis jirovecii* infekciją, pneumonija, celiulitas, juostinė pūslelinė, gastroenteritas, divertikulitas, sepsis ir bakterinis artritas. Gauta pranešimų ir apie oportunistines infekcijas.

### *Intersticinė plaučių liga*

Susilpnėjusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Buvo gauta pranešimų esant vaistiniam preparatui rinkoje apie intersticinę plaučių ligą (taip pat pneumonitą ir plaučių fibrozę), kai kurios jų baigėsi mirtimi.

### *Virškinimo trakto perforacija*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu gydant tocilizumabu, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,26 atvejo 100 pacientų metų. Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,28 atvejo 100 pacientų metų. Gydant tocilizumabu, virškinimo trakto perforacijų atvejai pirmiausia buvo pranešami kaip divertikulito komplikacijos, įskaitant išplitusį pūlinį peritonitą, apatinės virškinimo trakto dalies perforaciją, fistulę ir abscesą.

### *Reakcijos į infuziją*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, nepageidaujamų reiškinių, susijusių su infuzija (reiškinių, atsiradusių infuzijos metu arba 24 valandų laikotarpiu po jos), pastebėta 6,9 % pacientų tocilizumabo po 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje ir 5,1 % pacientų placebo

ir LMVNR grupėje. Reiškiniai, pastebėti infuzijos metu, buvo pirminės hipertenzijos atvejai; reiškiniai, pastebėti 24 valandų laikotarpiu po infuzijos pabaigos, buvo galvos skausmas ir odos reakcijos (bėrimas, dilgėlinė). Šie reiškiniai gydymo vaistiniu preparatu neribojo.

Anafilaksinių reakcijų (iš viso pasireiškusių 8 iš 4009 pacientų, t. y., 0,2 %) dažnis buvo keliskart didesnis gydant 4 mg/kg doze negu gydant 8 mg/kg doze. Klinikai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, iš viso užregistruota 56 iš 4009 pacientų (1,4 %), gydytų tocilizumabu kontroliuojamųjų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu. Šios reakcijos dažniausiai pastebėtos atliekant antrąją–penktąją tocilizumabo infuziją (žr. 4.4 skyrių). Vaistui patekus į rinką, pranešta apie mirtį lėmusios anafilaksijos atvejį tocilizumabo vartojimo metu (žr. 4.4 skyrių).

#### *Imunogeniškumas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu iš viso 2 876 ligoniams atliktas testas tocilizumabo antikūnams nustatyti. Iš 46 (1,6 %) ligonių, kuriems atsirado tocilizumabo antikūnų, šešiams pasireiškė mediciniškai reikšminga padidėjusio jautrumo reakcija; penkiems iš jų dėl jos reikėjo visiškai nutraukti gydymą. 30 ligonių (1,1 %) atsirado neutralizuojančių antikūnų.

#### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

##### *Neutrofilai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius nustatytas 3,4 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 0,1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Maždaug pusei pacientų, kurių ANS tapo <  $1 \times 10^9/l$ , tai įvyko per 8 savaites nuo gydymo pradžios. Sumažėjimas žemiau  $0,5 \times 10^9/l$  užregistruotas 0,3 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR. Gauta pranešimų apie infekcinių ligų, esant neutropenijai, atvejus.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, neutrofilų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

##### *Trombocitai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip  $100 \times 10^3/mkl$  trombocitų skaičius nustatytas 1,7 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, trombocitų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Vaistui jau esant rinkoje labai retai gauta pranešimų apie pancitopenijos atvejus.

#### *Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, laikinas ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR pastebėtas 2,1 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg, ir 4,9 % pacientų, gydytų MTX, taip pat 6,5 % pacientų, gydytų tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir 1,5 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR.

Prie tocilizumabo monoterapijos pridėjus potencialiai hepatotoksiškų vaistų (pvz., MTX), šių fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų padažnėjo. ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 5 kartus virš VNR pastebėtas 0,7 % pacientų, gydytų vien tocilizumabu, ir 1,4 % pacientų, gydytų tocilizumabu kartu su LMVNR; daugumai jų gydymas tocilizumabu buvo visiškai nutrauktas. Dvigubai koduoto, kontroliuojamo tyrimo laikotarpio metu netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimo virš viršutinės normos ribos, matuojant ją kaip įprastą laboratorinį parametą, dažnis pacientams, gydytiems 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo doze ir kartu LMVNR, buvo 6,2 %. Netiesioginio bilirubino koncentracija nuo 1 iki 2 kartų viršijo VNR iš viso 5,8 % pacientų, o 0,4 % pacientų šis padidėjimas VNR viršijo daugiau kaip 2 kartus.



Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

#### *Lipidų rodmenys*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų laikotarpiu dažnai gauta pranešimų apie lipidų, pavyzdžiui, bendrojo cholesterolio, trigliceridų, MTL cholesterolio ir (arba) DTL cholesterolio, kiekio padidėjimą. Įprastos laboratorinės stebėsenos metu nustatyta, kad maždaug 24 % pacientų, gydytų RoActemra klinikinių tyrimų metu, pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio kiekio padidėjimas  $\geq 6,2$  mmol/l, o 15 % – ilgalaikis MTL padaugėjimas iki  $\geq 4,1$  mmol/l. Lipidų padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistais.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, lipidų rodiklių padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

#### *Piktybiniai navikai*

Galimam piktybinių navikų padažnėjimui po gydymo tocilizumabu įvertinti klinikinių duomenų nepakanka. Šiuo metu atliekamas ilgalaikio saugumo įvertinimas.

#### *Odos reakcijos*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje, retai pasitaikė *Stevens – Johnson* sindromas.

#### COVID-19 liga sirgę pacientai

COVID-19 ligos gydymo RoActemra saugumo vertinimas yra pagrįstas trijų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (ML42528, WA42380 ir WA42511) duomenimis. Šių klinikinių tyrimų metu RoActemra vartojo 974 pacientai. Saugumo duomenų rinkimas iš tyrimo RECOVERY buvo ribotas, jie čia nėra pateikti.

Toliau 2-oje lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos atsižvelgiant į reiškinius, pasireiškusių mažiausiai 3 % RoActemra gydytų pacientų ir dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, klinikinių tyrimų ML42528, WA42380 ir WA42511 jungtinėje saugumo vertinimo populiacijoje.

*2 lentelė. RoActemra klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo COVID-19 liga sirgę pacientai<sup>2</sup>, jungtinėje saugumo vertinimo populiacijoje nustatytų nepageidaujamų reakcijų<sup>1</sup> sąrašas*

<b>MedDRA Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>
Infekcijos ir infestacijos		Šlapimo takų infekcija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipokalemija	
Psichikos sutrikimai		Nerimas, nemiga	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	
Virškinimo trakto sutrikimai		Vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas	

<sup>1</sup> Pacientai kiekvienoje kategorijoje skaičiuojami po vieną kartą, neatsižvelgiant į reakcijų skaičių

<sup>2</sup> Apima pripažintas reakcijas, pastebėtas klinikiniuose tyrimuose WA42511, WA42380 ir ML42528

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą apibūdinimas

### Infekcijos

Klinikinių tyrimų ML42528, WA42380 ir WA42511 jungtinėje saugumo vertinimo populiacijoje infekcijų ir sunkių infekcijų atvejų dažnis COVID-19 liga sirgusiems pacientams, gydytiems tocilizumabu (atitinkamai, 30,3 % ir 18,6 %; n = 974) ir placebo grupės pacientams (atitinkamai, 32,1 % ir 22,8 %; n = 483), buvo panašus.

Pradinio gydymo sisteminiais kortikosteroidais pogrupyje stebėtas saugumo pobūdis atitiko 2 lentelėje pateiktą tocilizumabo saugumo pobūdį visoje populiacijoje. Šiame pogrupyje infekcijos ir sunkios infekcijos pasireiškė, atitinkamai, 27,8 % ir 18,1 % pacientų, gydytų į veną leidžiamu tocilizumabu, bei 30,5 % ir 22,9 % pacientų, kuriems suleista placebo.

### Laboratorinių tyrimų nuokrypiai nuo normos

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu laboratorinių tyrimų nuokrypių nuo normos dažnis COVID-19 liga sirgusiems pacientams, kuriems į veną suleista viena ar dvi RoActemra dozės, ir kuriems suleista placebo, įprastai buvo panašus, išskyrus keletą išimčių. Trombocitų ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas bei ALT ir AST aktyvumo padidėjimas buvo dažnesnis į veną vartojamos farmacinės formos RoActemra gydytiems pacientams, nei placebo grupės pacientams (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### sJIA ir pJIA sergantys pacientai

Tocilizumabo saugumo savybės pJIA ir sJIA sergančių vaikų populiacijoje apibendrintos toliau pateiktuose skyriuose. Apskritai, pJIA ir sJIA sergantiems pacientams pasireiškusių NRV pobūdis buvo panašus į stebėtąjį RA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyrių.

Tocilizumabo vartojusiems pJIA ir sJIA sirgusiems pacientams pasireiškusios NRV yra išvardintos 3 lentelėje ir išdėstytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienai NRV priskirta tam tikra dažnio kategorija apibūdinama taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ).

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių NRV santrauka sJIA ir pJIA sergantiems pacientams, vartojusiems vien tocilizumabo arba kartu su MTX

MedDRA OSK	Pasirenkamasis terminas (PT)	Dažnis		
		Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos		Labai dažni	Dažni	Nedažni
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	pJIA, sJIA		
	Nazofaringitas	pJIA, sJIA		
Nervų sistemos sutrikimai				
	Galvos skausmas	pJIA	sJIA	
Virškinimo trakto sutrikimai				
	Pykinimas		pJIA	
	Viduriavimas		pJIA, sJIA	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
	Su infuzija susijusios reakcijos		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Tyrimai				
	Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas		pJIA	
	Sumažėjęs neutrofilų kiekis	sJIA	pJIA	
	Sumažėjęs trombocitų kiekis		sJIA	pJIA
	Padidėjusi cholesterolio koncentracija		sJIA	pJIA

1. Su infuzija susijusios reakcijos pJIA sergantiems pacientams buvo tokios (neapsiribojant tik šiomis nurodytomis): galvos skausmas, pykinimas ir hipotenzija.

2. Su infuzija susijusios reakcijos sJIA sergantiems pacientams buvo tokios (neapsiribojant tik šiomis nurodytomis): bėrimas, dilgėlinė, viduriavimas, diskomforto epigastriume pojūtis, artralgija ir galvos skausmas.

#### pJIA sergantiems pacientams

Į veną vartojamo RoActemra saugumo savybės buvo tirtos su 188 pJIA sergančiais pacientais, kurių amžius buvo nuo 2 iki 17 metų. Bendra vaistinio preparato ekspozicija pacientams buvo 184,4 paciento metų. pJIA sergantiems pacientams NRV pasireiškimo dažnis nurodytas 3 lentelėje. pJIA sergantiems pacientams stebėtų NRV pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA ir sJIA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyriuje. Lyginant su RA sergančių suaugusiųjų populiacijos duomenimis, nazofaringito, galvos skausmo, pykinimo ir sumažėjusio neutrofilų kiekio atvejų pJIA sergantiems pacientams nustatyta dažniau. Padidėjusios cholesterolio koncentracijos atvejų pJIA sergantiems pacientams nustatyta rečiau nei RA sergančių suaugusiųjų populiacijoje.

#### *Infekcinės ligos*

Infekcijų pasireiškimo dažnis visiems tocilizumabo vartojusiems pacientams buvo 163,7 atvejo iš 100 pacientų metų. Dažniausi pastebėti reiškiniai buvo nazofaringitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis skaitine reikšme buvo didesnis < 30 kg sveriantiems pacientams, kuriems buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (12,2 atvejo iš 100 pacientų metų), palyginus su ≥ 30 kg sveriančiais pacientais, kuriems buvo skiriama 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (4,0 atvejo iš 100 pacientų metų). Tų infekcijų atvejų, dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, pasireiškimo dažnis skaitine reikšme taip pat buvo didesnis <30 kg sveriantiems pacientams, kuriems buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (21,4 %), palyginus su ≥30 kg sveriančiais pacientais, kuriems buvo skiriama 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė (7,6 %).

### *Reakcijos į infuziją*

pJIA sergantiems pacientams su infuzija susijusios reakcijos apibūdinamos kaip visi infuzijos metu arba per 24 valandas nuo jos pabaigos pasireiškę reiškiniai. Iš visų tocilizumabo vartojusių pacientų 11 pacientų (5,9 %) reakcijos į infuziją pasireiškė infuzijos metu, o 38 pacientams (20,2 %) – per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos. Dažniausi infuzijos metu pasireiškę reiškiniai buvo galvos skausmas, pykinimas ir hipotenzija, o per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos pasireiškę reiškiniai buvo galvos svaigimas ir hipotenzija. Iš esmės, vaistinio preparato infuzijos metu arba per 24 valandas nuo jos pabaigos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus kaip stebėtų RA ir sJIA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyriuje.

Klinikiniu požiūriu reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su tocilizumabo vartojimu, dėl kurių būtų reikėję nutraukti gydymą, nepranešta.

### *Imunogeniškumas*

Vienam pacientui < 30 kg sveriančiųjų grupėje, kuriam buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozė, nustatyta antikūnų prieš tocilizumabą, tačiau padidėjusio jautrumo reakcija nepasireiškė; šis pacientas dėl to nutraukė dalyvavimą tyrime.

### *Neutrofilai*

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų kiekis nustatytas 3,7 % visų tocilizumabo vartojusių pacientų.

### *Trombocitai*

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus trombocitų kiekis  $\leq 50 \times 10^3/mkl$  nustatytas 1 % visų tocilizumabo vartojusių pacientų; šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

### *Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus ALT ar AST aktyvumo padidėjimas  $\geq 3$  kartus virš VNR nustatytas, atitinkamai 3,7 % ir < 1 % visų tocilizumabo vartojusių pacientų.

### *Lipidų rodmenys*

Atlikus įprastus laboratorinius tyrimus bet kuriuo į veną vartojamo RoActemra klinikinio tyrimo WA19977 metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 130$  mg/dl nustatytas 3,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 200$  mg/dl nustatytas 10,4 % pacientų.

### *sJIA sergantiems pacientams*

Į veną vartojamo RoActemra saugumo savybės buvo tirtos su 112 sJIA sirgusių pacientų, kurių amžius buvo nuo 2 iki 17 metų. 12 savaičių trukmės, dvigubai koduotu būdu atliktos, kontroliuojamos tyrimo fazės metu 75 pacientams buvo skiriamas gydymas tocilizumabu (po 8 mg/kg arba 12 mg/kg pagal kūno svorį). Po 12 savaičių arba gydymo keitimo RoActemra dėl ligos pablogėjimo pacientai buvo gydyti tocilizumabu atviros tęstinės fazės metu.

Iš esmės, sJIA sergantiems pacientams stebėtų NRV pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sergantiems pacientams, žr. 4.8 skyriuje. sJIA sergantiems pacientams NRV pasireiškimo dažnis nurodytas 3 lentelėje. Lyginant su RA sergančių suaugusiųjų populiacijos duomenimis, sJIA sergantiems pacientams dažniau pasireiškė nazofaringito, sumažėjusio neutrofilų kiekio, padidėjusios kepenų transaminazių koncentracijos ir viduriavimo atvejų. Padidėjusios cholesterolio koncentracijos atvejų sJIA sergantiems pacientams nustatyta rečiau nei RA sergančių suaugusiųjų populiacijoje.

### *Infekcinės ligos*

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, visų infekcinių ligų dažnis buvo 344,7 atvejo iš 100 pacientų metų į veną vartojamo RoActemra grupėje ir 287,0 atvejais iš 100 pacientų metų placebo grupėje. Atviros tyrimo fazės (II dalies) metu bendrasis infekcijų dažnis išliko panašus, t. y., 306,6 atvejo iš 100 pacientų metų.

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis į veną vartojamo RoActemra grupėje buvo 11,5 atvejo iš 100 pacientų metų. Atviros tyrimo fazės duomenimis, po vienerių metų bendrasis sunkių infekcijų dažnis išliko panašus, t. y., 11,3 atvejo iš 100 pacientų metų. Sunkios infekcinės ligos, apie kurias gauta pranešimų, buvo panašios į stebėtąsias RA sergantiems pacientams; papildomai pranešta apie vėjaraupių ir vidurinės ausies uždegimo atvejus.

#### *Reakcijos į infuziją*

Su infuzija susijusios reakcijos apibrėžiamos kaip visi infuzijos metu arba per 24 valandas nuo jos pabaigos pasireiškę reiškiniai. 12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, infuzijos metu nepageidaujamų reiškinų pasireiškė 4 % tocilizumabo vartojusių pacientų. Vienas atvejis (angioneurozinė edema) buvo įvertintas kaip sunkus ir grėsmingas gyvybei, o pacientui buvo nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas.

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos nepageidaujamų reiškinų pasireiškė 16 % pacientų tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir 5,4 % pacientų placebo grupėje. Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje pasireiškė toliau išvardytų reiškinų (tačiau neapsiribojant tik šiais): bėrimas, dilgėlinė, viduriavimas, diskomforto pojūtis epigastriume, artralgija ir galvos skausmas. Vienas iš šių reiškinų, dilgėlinė, buvo įvertintas kaip sunkus.

Klinikai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pranešta 1 iš 112 tocilizumabu gydytų pacientų (< 1 %) kontroliuojamos tyrimo fazės metu (taip pat ir įskaitant atvirą klinikinio tyrimo fazę).

#### *Imunogeniškumas*

Visiems 112 pacientų prieš pradėdant tyrimą atlikti testai antikūnams prieš tocilizumabą nustatyti. Dviem pacientams šių antikūnų atsirado tyrimo metu, o vienam iš šių pacientų pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija ir dėl to reikėjo nutraukti tiriamojo preparato vartojimą. Antikūnų prieš tocilizumabą susidarymo dažnis gali būti nepakankamai įvertintas, kadangi tocilizumabas įtakoja tyrimo rezultatus, o vaikams susidaro didesnė vaistinio preparato koncentracija, lyginant su suaugusiais.

#### *Neutrofilai*

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, atlikus įprastus laboratorinius tyrimus mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų kiekis nustatytas 7 % tocilizumabo vartojusių pacientų, o placebo grupės pacientams tokio neutrofilų kiekio sumažėjimo nenustatyta.

Atviros tyrimo fazės duomenimis, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų kiekis nustatytas 15 % tocilizumabo vartojusių pacientų.

#### *Trombocitai*

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, atlikus įprastus laboratorinius tyrimus trombocitų kiekis  $\leq 100 \times 10^3/mkl$  nustatytas 3 % placebo grupės pacientų ir 1 % tocilizumabo vartojusių pacientų.

Atviros tyrimo fazės duomenimis, mažesnis kaip  $100 \times 10^3/mkl$  trombocitų kiekis nustatytas 3 % tocilizumabo vartojusių pacientų; šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

#### *Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*

12 savaičių trukmės kontroliuojamos tyrimo fazės duomenimis, atlikus įprastus laboratorinius tyrimus ALT ar AST aktyvumo padidėjimas  $\geq 3$  kartus virš VNR nustatytas, atitinkamai, 5 % ir 3 % tocilizumabo vartojusių pacientų ir 0 % placebo grupės pacientų.

Atviros tyrimo fazės duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas  $\geq 3$  kartus virš VNR nustatytas, atitinkamai 12 % ir 4 % tocilizumabo vartojusių pacientų.

### *Imunoglobulinas G*

Gydymo metu mažėja IgG koncentracija. Kuriuo nors tyrimo metu IgG koncentracijos sumažėjimas iki apatinės normos ribos nustatytas 15 pacientų.

### *Lipidų rodmenys*

12 savaičių trukmės kontroliuojamos fazės (klinikinis tyrimas WA18221) duomenimis, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 130$  mg/dl nustatytas 13,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 200$  mg/dl nustatytas 33,3 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

Atviros fazės duomenimis (klinikinis tyrimas WA18221), MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 130$  mg/dl nustatytas 13,2 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 200$  mg/dL nustatytas 27,7 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

### Pacientai, kuriems pasireiškia CIS

Tocilizumabo saugumo savybės pacientams, kuriems pasireiškė CIS, buvo įvertintos retrospektyviai išanalizavus klinikinių tyrimų duomenis, kai 51 pacientas, kuriam nustatytas sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis CAR teigiamų T ląstelių sukeltas CIS, buvo gydomas skiriant intraveninę 8 mg/kg tocilizumabo dozę (arba 12 mg/kg dozę mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams) kartu su papildoma didele kortikosteroidų doze arba be kortikosteroidų. Skirtų tocilizumabo dozių mediana buvo 1 dozė (svyravo nuo 1 iki 4 dozių).

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Apie RoActemra perdozavimą duomenų turima nedaug. Gautas vienas pranešimas apie atsitiktinį perdozavimą, kai daugine mieloma sergantis pacientas gavo vienkartinę 40 mg/kg dozę. Jokių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta.

Sveikiems savanoriams, kurie gavo vienkartinę dozę, siekiančią 28 mg/kg, jokių sunkių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta, nors pasitaikė neutropenija, dėl kurios reikėjo riboti dozę.

### Vaikų populiacija

Perdozavimo atvejų vaikų populiacijoje nepastebėta.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai; ATC kodas – L04AC07.

#### Veikimo mechanizmas

Tocilizumabas specifiskai jungiasi tiek prie tirpių, tiek prie susijungusių su membrana IL-6 receptorių (sIL-6R ir mIL-6R). Nustatyta, kad tocilizumabas slopina signalo perdavimą per sIL-6R ir mIL-6R. IL-6 yra pleotropinis uždegimą palaikantis citokinas, kurį gamina įvairios ląstelės, įskaitant T ir B ląsteles, monocitus ir fibroblastus. IL-6 dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, pavyzdžiui, T ląstelių aktyvinyje, imunoglobulinų sekrecijos skatinime, kepenų ūminės fazės baltymų sintezės skatinime ir kraujodaros skatinime. IL-6 dalyvauja ligų patogenezėje, įskaitant uždegimų pasireiškiančias ligas, osteoporozę ir navikus.

### Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus su RA sirgusiais ir tocilizumabu gydytais pacientais buvo pastebėtas greitas CRB, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG), serumo amiloido A (SAA) ir fibrinogeno kiekio sumažėjimas. Gydytas tocilizumabu buvo susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, neišeinančiu iš normalių ribų; tai sutinka su poveikiu ūminės fazės reaktantams. Pastebėtas hemoglobino kiekio padaugėjimas; tai įvyksta dėl to, kad tocilizumabas mažina IL-6 skatinamąjį poveikį hepcidino gamybai, dėl to padidėja geležies prieinamumas. Tocilizumabu gydytiems ligoniams CRB sumažėjimas iki normalių ribų pastebėtas jau po dviejų savaičių, šis sumažėjimas išlieka, kol gydoma.

Sveikiems savanoriams skiriant nuo 2 mg/kg iki 28 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozes, absoliutus neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažiausių reikšmių praėjus 3-5 dienoms nuo vaisto vartojimo. Vėliau neutrofilų skaičius atsistatė iki pradinių reikšmių, atsistatymas priklausė nuo vartotos dozės. Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams neutrofilų skaičiaus kitimo pobūdis po tocilizumabo vartojimo buvo panašus (žr. 4.8 skyrių).

COVID-19 liga sirgusiems pacientams, kuriems buvo į veną sulašinta viena 8 mg/kg tocilizumabo dozė, CRB koncentracija iki normos ribų sumažėjo jau 7-ąją dieną.

### RA sergantys pacientai

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

RA požymius ir simptomus mažinantis tocilizumabo poveikis vertintas atliekant penkis atsitiktinės atrankos dvigubai koduotus daugiacentrius tyrimus. I–V tyrimuose dalyvavo  $\geq 18$  metų pacientai, sergantys aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus, jei tyrimo pradžioje jiems buvo bent aštuoni jautrūs ir šeši patinę sąnariai.

Atliekant I tyrimą, buvo gydoma vien tocilizumabu, leidžiamu į veną kas keturias savaites. II, III ir V tyrimuose tocilizumabo buvo leidžiama į veną kas keturias savaites kartu su MTX, lyginant su placebo ir MTX. IV tyrime tocilizumabo buvo leidžiama į veną kas keturias savaites kartu su kitais LMVNR, lyginant su placebo ir kitais LMVNR. Pagrindinis galutinis visų penkių tyrimų vertinimo rodmuo buvo dalis ligonių, kurių gydymo atsakas po 24 savaičių pasiekė ARK 20 įvertinimą.

I tyrime dalyvavo 673 ligoniai, šešis mėnesius iki atsitiktinės atrankos negydyti MTX, kuriems ankstesnis gydymas MTX nebuvo nutrauktas dėl kliniškai reikšmingo toksinio poveikio arba neveiksmingumo. Dauguma (67 %) ligonių anksčiau nebuvo gydyti MTX. Tocilizumabo monoterapijos grupėje jo dozė buvo 8 mg/kg, leidžiama kas keturias savaites. Lyginamoji grupė kas savaitę vartojo MTX (pastarojo dozė aštuonių savaičių laikotarpiu kas savaitę buvo koreguojama nuo 7,5 mg iki didžiausios 20 mg dozės).

II tyrime – dvejų metų trukmės tyrime su planuota tarpine analize po 24 savaičių, 52 savaičių ir 104 savaičių – įvertinti 1 196 ligoniai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Aklu būdu ligoniams kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo, iš viso 52 savaites, derinant su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę). Po 52 savaičių visiems pacientams galėjo būti skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg tocilizumabo doze. Iš tyrimą baigusią pacientų, kurie iš pradžių buvo randomizuoti į placebo ir MTX grupę, 86 % antraisiais metais buvo skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg tocilizumabo doze. Pagrindinė vertinamoji baigtis po 24 savaičių buvo proporcija pacientų, kurių gydymo atsakas pasiekė ARK 20 įvertinimą. Po 52 savaičių ir 104 savaičių su pagrindine susijusios vertinamosios baigtys buvo sąnarių pažeidimo prevencija ir fizinės funkcijos pagerėjimas.

III tyrimu vertinti 623 ligoniai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

IV tyrimu vertinta 1220 ligonių, kurie nepakankamai reagavo į esamą reumatologinį gydymą, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR. Kas keturias savaites buvo skiriama po 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo kartu su stabiliu LMVNR.

V tyrimu vertintas gydymas 499 ligonių, kuriems buvo nepakankamas klinikinis atsakas į gydymą vienu ar daugiau NNF antagonistų. Prieš atsitiktinę atranką gydymas NNF antagonistu buvo nutrauktas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg tocilizumabo arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

#### *Klinikinis atsakas*

Visuose tyrimuose po 6 mėnesių gydymo tocilizumabu po 8 mg/kg atsako dažnis pagal ARK 20, 50, 70 buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontrolinėmis grupėmis (4 lentelė). I tyrime nustatytas tocilizumabo 8 mg/kg pranašumas prieš veiklų lyginamąjį preparatą MTX.

Gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo reumatoidinio faktoriaus buvimo, amžiaus, lyties, rasės, ankstesnio gydymo kursų skaičiaus ar ligos pasireiškimo. Laikas iki poveikio pradžios buvo trumpas (pasireiškė jau antrąją savaitę), o gydymą tęsiant poveikio dydis toliau gerėjo. Atviruose pratęstuose I-V tyrimuose išliekantis tvarus atsakas buvo matyti daugiau kaip 3 metus.

Visuose tyrimuose tocilizumabu po 8 mg/kg gydytiems ligoniams pastebėtas reikšmingas pagerėjimas pagal visus individualius ARK atsako komponentus, įskaitant jautrių ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį įvertinimą, negalios laipsnį, skausmo įvertinimą ir CRP, palyginti su ligoniais, vartojusiais placebo kartu su MTX ar kitus LMVNR.

Atliekant I–V tyrimus, pradinis vidutinis ligos aktyvumo balas (LAB28) buvo 6,5–6,8. Tocilizumabu gydytų ligonių grupėje pastebėtas reikšmingas pradinio LAB28 sumažėjimas (vidutinis pagerėjimas), siekęs 3,1–3,4, palyginti su kontroline grupe (1,3–2,1). Po 24 savaičių tocilizumabo grupėje reikšmingai didesnei daliai pacientų (28–34 %) įvyko klinikinė remisija pagal LAB28 (LAB28 < 2,6), palyginti su 1–12 % kontrolinėje grupėje. Atliekant II tyrimą, po 104 savaičių 65 % pacientų LAB28 tapo < 2,6, lyginant su 48 % pacientų po 52 savaičių ir 33 % pacientų po 24 savaičių.

Bendroji II, III ir IV tyrimų duomenų analizė parodė, kad tocilizumabo 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje ARK 20, 50 ir 70 atsakas pasiektas žymiai dažniau, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg kartu su LMVNR grupe (atitinkamai 59 % palyginti su 50 %, 37 % palyginti su 27 %, 18 % palyginti su 11 %) ( $p < 0,03$ ). Panašiai ir pagal LAB28 vertinimą: procentas ligonių, kuriems įvyko remisija pagal LAB28 (LAB28 < 2,6) buvo reikšmingai didesnis gydymo tocilizumabo 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg plus LMVNR grupe (atitinkamai 31 % ir 16 %;  $p < 0,0001$ ).



4 lentelė. Atsakas pagal ARK placebo, MTX ir LMVNR kontroliuojamuosiuose tyrimuose (ligonių %)

Sav.	I tyrimas AMBITION		II tyrimas LITHE		III tyrimas OPTION		IV tyrimas TOWARD		V tyrimas RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + LMVNR	PBO + LMVNR	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR 20</b>										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
<b>ACR 70</b>										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - tocilizumabas

MTX - metotreksatas

PBO - placebo

LMVNR - ligą modifikuojantys vaistai nuo reumato

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

#### Didysis klinikinis atsakas

Po 2 metų trukmės gydymo tocilizumabu kartu su MTX, 14 % pacientų pasiektas didysis klinikinis atsakas (ARK 70 įvertintas atsakas išliko 24 savaites ar ilgiau).

#### Rentgenologinis atsakas

Atliekant II tyrimą, kai MTX poveikis buvo nepakankamas, struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas rentgenologiškai ir išreiškiamas modifikuotais Sharp balais ir sudedamosiomis jų dalimis: erozijos laipsniu ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo laipsniu. Pacientams, gydytiems tocilizumabu, struktūrinių sąnarių pokyčių slopinimą rodė žymiai mažesnis rentgenologinis progresavimas, palyginti su kontroline grupe (5 lentelė).

II tyrimo atviro pratęsimo duomenimis, tocilizumabu kartu su MTX gydytiems pacientams struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo slopinimas išliko ir antraisiais gydymo metais. Po 104 savaičių vidutinis bendrasis Sharp-Genant balas, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo reikšmingai mažesnis 8 mg/kg tocilizumabo dozę kartu su MTX vartojusiems pacientams ( $p < 0,0001$ ), lyginant su placebo ir MTX grupės pacientais.

5 lentelė. Vidutiniai rentgenologiniai pokyčiai, įvykę per 52 savaites atliekant II tyrimą

	PBO + MTX (+ TCZ nuo 24 savaitės) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Bendrasis Sharp-Genant balas	1,13	0,29*
Erozijų laipsnis	0,71	0,17*
STS laipsnis	0,42	0,12**

PBO - placebo

MTX - metotreksatas

TCZ - tocilizumabas

STS - sąnarinio tarpo susiaurėjimas

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ palyginti su PBO + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ palyginti su PBO + MTX

Po 1 metų trukmės gydymo tocilizumabu kartu su MTX, 85 % pacientų ( $n = 348$ ) nenustatyta struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo, t.y., bendrojo Sharp balo pokytis įvertintas nuliu ar mažiau, lyginant su 67 % placebo ir MTX grupės pacientų ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Šis skirtumas išliko

pastovus ir po 2 metų gydymo (83 %; n = 353). Devyniasdešimt trims procentams (93 %; n = 271) pacientų nenustatyta sąnarių pažeidimų progresavimo tarp 52 savaitės ir 104 savaitės.

#### *Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe*

Pagal tocilizumabu gydytų pacientų pranešimus, pagerėjo visi baigties rodikliai (pagal Sveikatos įvertinimo klausimyno neįgalumo indeksą HAQ-DI, trumpąją formą SF-36 ir Lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo FACIT klausimynus). Pacientams, gydytiems RoActemra, nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas pagal HAQ-DI balus, palyginti su pacientais, gydytais LMVNR. II tyrimo atviro pratešimo laikotarpio duomenimis, fizinės pacientų būklės pagerėjimas išliko iki 2 metų. Po 52 savaičių vidutinis HAQ-DI balo pokytis buvo -0,58 8 mg/kg tocilizumabo dozė kartu su MTX vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,39 placebo ir MTX grupėje. Vidutinis HAQ-DI balo pokytis 8 mg/kg tocilizumabo dozė kartu su MTX vartojusiųjų grupėje išliko ir po 104 savaičių (-0,61).

#### *Hemoglobino kiekis*

Gydant tocilizumabu, po 24 savaičių pastebėtas statistiškai reikšmingas hemoglobino kiekio padidėjimas, palyginti su LMVNR ( $p < 0,0001$ ). Vidutinis hemoglobino kiekis padidėjo po 2 savaičių ir išliko normalus iki pat 24 savaitės.

#### *Tocilizumabo ir adalimumabo monoterapijos poveikio palyginimas*

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotas VI klinikinis tyrimas (WA19924), kurio metu buvo lyginamas tocilizumabo monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos poveikis; į šį tyrimą buvo įtraukti 326 RA sergantys pacientai, kurie netoleravo gydymo MTX arba kuriems tolesnis MTX vartojimas buvo laikomas netikslingu (įskaitant tuos, kuriems MTX poveikis buvo nepakankamas). Tocilizumabo grupėje pacientams buvo skiriamos intraveninės (IV) tocilizumabo infuzijos (po 8 mg/kg kūno svorio) kas 4 savaites ir placebo injekcijos po oda (SC) kas 2 savaites. Adalimumabo grupėje pacientams buvo skiriamos adalimumabo injekcijos po oda (po 40 mg) kas 2 savaites ir intraveninės placebo infuzijos kas 4 savaites. Analizuojant pirminę vertinamąją baigtį (LAB28 pokytį) ir visas antrines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad tocilizumabo poveikis buvo statistiškai patikimai veiksmingesnis nei adalimumabo poveikis kontroliuojant ligos aktyvumą nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. VI klinikinio tyrimo (WA19924) veiksmingumo rezultatai

	ADA + Placebas (IV) N = 162	TCZ + Placebas (SC) N = 163	p reikšmė <sup>(a)</sup>
<b>Pirminė vertinamoji baigtis – vidutinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės</b>			
LAB28 (pakoreguotas vidurkis)	-1,8	-3,3	
Pakoreguoto vidurkio skirtumas (95 % PI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
<b>Antrinės vertinamosios baigtys – pacientų, kuriems po 24<sup>(b)</sup> savaičių gydymas buvo veiksmingas, procentinė dalis</b>			
LAB28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
LAB28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ARK20 atsakas, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ARK50 atsakas, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ARK70 atsakas, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p reikšmė pakoreguota pagal regionus ir RA trukmę visoms vertinamosioms baigtims ir papildomai pagal pradines reikšmes visoms tęstinėms vertinamosioms baigtims.

<sup>b</sup> Jeigu duomenys nebuvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tu, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, grupei. Daugialypumas kontroliuotas naudojant Bonferroni-Holm procedūrą.

Bendras pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis tocilizumabo ir adalimumabo vartojusiųjų grupėse buvo panašus. Pacientų, kuriems pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių, dalis abiejose grupėse buvo panaši (tocilizumabo vartojusiųjų grupėje 11,7 %, o adalimumabo grupėje 9,9 %). Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į jau žinomą tocilizumabo saugumo savybių pobūdį, o nepageidaujamos reakcijos buvo praneštos panašiu

dažnumu, lyginant su 1 lentelėje nurodytais dažniais. Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje dažniau buvo pranešta apie infekcijas ir infestacijas (48 %, lyginant su 42 %), tačiau sunkių infekcijų dažnių skirtumo (3,1 %) nebuvo. Abiejų grupių pacientams nustatytų laboratorinių saugumo rodmenų pokyčių pobūdis buvo panašus (sumažėjęs neutrofilų ir trombocitų skaičius, padidėjusi ALT, AST ir lipidų koncentracija), tačiau tocilizumabo vartojusiųjų grupėje lyginant su adalimumabo grupe nustatyti laboratorinių rodiklių pokyčiai buvo didesni, o ryškių pokyčių dažnis buvo didesnis. Keturiems pacientams (2,5 %) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir dviems pacientams (1,2 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Vienuolikai pacientų (6,8 %) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir penkiems pacientams (3,1 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje nustatytas 2-ojo ar didesnio sunkumo laipsnio pagal CTC klasifikaciją ALT koncentracijos padidėjimas. Vidutinis MTL koncentracijos padidėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumabo vartojusiųjų grupėje ir 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabo vartojusiųjų grupėje. Tocilizumabo vartojusiems pacientams nustatytos vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į žinomą tocilizumabo saugumo savybių pobūdį; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujama reakcijų nebuvo pastebėta (žr. 1 lentelę).

#### *Ankstyvuojų RA sergantys pacientai, negydyti MTX*

2 metų trukmės VII klinikinio tyrimo (WA19926) metu buvo vertinti 1162 MTX nevartoję ir vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu ankstyvuojų RA (vidutinė ligos trukmė  $\leq 6$  mėnesiai) sirgę suaugę pacientai, jo pagrindinė duomenų analizė buvo suplanuota 52-ąją savaitę. Maždaug 20 % pacientų anksčiau buvo vartoję LMVNR, kitokių nei MTX. Šio tyrimo metu 104 savaites buvo vertinamas į veną leidžiamo tocilizumabo (po 4 mg/kg arba 8 mg/kg kas 4 savaites) ir MTX derinio, į veną leidžiamo tocilizumabo monoterapijos 8 mg/kg doze bei MTX monoterapijos veiksmingumas, lengvinant sąnarių pažeidimo požymius ir simptomus bei mažinant jų progresavimo greitį. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, 24-ąją savaitę pasiekusių LAB28 remisiją (LAB28 < 2,6). Tocilizumabo 8 mg/kg + MTX ir tocilizumabo monoterapijos grupėse reikšmingai didesnei pacientų daliai buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis, lyginant su vien MTX vartojusiųjų grupe. Tocilizumabo 8 mg/kg + MTX vartojusiųjų grupėje taip pat buvo nustatyti statistiškai reikšmingi rezultatai analizuojant svarbiausias antrines vertinamasias baigtis. Tocilizumabo 8 mg/kg monoterapijos grupėje, lyginant su vien MTX vartojusiųjų grupe, nustatytos didesnės atsakų skaitinės reikšmės analizuojant visas antrines vertinamasias baigtis, įskaitant ir radiografines vertinamasias baigtis. Šio tyrimo metu taip pat buvo analizuoti (Boolean ir Index statistiniais metodais) ARK/EULAR (angl. *European League Against Rheumatism, EULAR*) remisijos rodmenys, kaip iš anksto apibrėžtos žvalgomosios vertinamosios baigtys, ir tocilizumabo vartojusiųjų grupėse pastebėtos didesnės atsakų reikšmės. Šie VII klinikinio tyrimo rezultatai yra pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. VII klinikinio tyrimo (WA19926) veiksmingumo rezultatai gydant MTX nevartojusius ankstyvuosiu RA sirgusius pacientus

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebas N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebas + MTX N = 287
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis</b>					
LAB28 remisija					
24-oji savaitė	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys</b>					
LAB28 remisija					
52-oji savaitė	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ARK					
24-oji savaitė	ARK20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ARK50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ARK70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52-oji savaitė	ARK20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ARK50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ARK70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (koreguotas vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių)					
52-oji savaitė		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Radiografinės vertinamosios baigtys (vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių)</b>					
52-oji savaitė	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Erozijų balas	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiografiškai neprogresuoja n (%) (pokytis nuo pradinių reikšmių – mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
<b>Žvalgomosios vertinamosios baigtys</b>					
24-oji sav.:	ARK/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ARK/EULAR <i>Index</i> remisija, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52-oji sav.:	ARK/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ARK/EULAR <i>Index</i> remisija, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – (angl. *modified Total Sharp Score*) pakeistas bendrasis vertinamasis rezultatas  
STS (JSN) – sąnario tarpo susiaurėjimas (angl. *Joint space narrowing, JSN*)

Visi veiksmingumo rodikliai lyginti su Placebo + MTX grupe; \*\*\*p ≤ 0,0001; \*\*p < 0,001; \*p < 0,05.

‡p reikšmė < 0,05 lyginant su Placebo + MTX grupe, tačiau vertinamoji baigtis buvo žvalgomoji (neįtraukta į statistinių metodų hierarchiją ir todėl nekontroliuota dėl rodiklių įvairialypiškumo).

### COVID-19 liga

#### Klinikinis veiksmingumas

#### **RECOVERY (angl. *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) - Bendradarbiavimo grupės atliktas tyrimas su hospitalizuotais suaugusiais pacientais, kuriems diagnozuota COVID-19 liga**

RECOVERY buvo didelis, atsitiktinių imčių, kontroliuotas, atviras, daugiacentris, Jungtinėje Karalystėje atliktas tyrimas, skirtas vertinti galimo gydymo veiksmingumą ir saugumą hospitalizuotiems suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 liga. Visiems atrinktiems

pacientams buvo teikiama įprasta priežiūra ir jie buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes. Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo kliniškai įtariama arba laboratorijoje patvirtinta SARS-CoV-2 infekcine liga ir jiems nebuvo jokių medicininių kontraindikacijų jokiam gydymui. Pacientai, kuriems buvo klinikinių progresuojančios COVID-19 ligos požymių (apibrėžiama kaip įsotinimas deguonimi < 92 % kvėpuojant aplinkos oru arba taikant deguonies terapiją ir CRB koncentracija  $\geq 75$  mg/l), buvo antrą kartą atsitiktine tvarka suskirstyti į imtis ir jiems buvo arba skiriamas gydymas į veną tocilizumabu, arba tęsiamas įprastas gydymas.

Veiksmingumo analizė buvo atlikta ketinimo gydyti (angl. intent-to-treat, *ITT*) populiacijoje, kurią sudarė 4116 pacientų, atsitiktine tvarka patekusių arba į 2022 pacientų tocilizumabo + įprastos priežiūros grupę, arba į 2094 pacientus turinčią įprasto gydymo grupę. ITT populiacijoje pradinės demografinės ir ligos charakteristikos tarp visų gydymo grupių buvo gerai subalansuotos. Vidutinis dalyvių amžius buvo 63,6 metų (standartinis nuokrypis [SN] 13,6 metų). Dauguma pacientų buvo vyrai (67 %) ir baltaodžiai (76 %). CRB koncentracijos mediana buvo 143 mg/l (svyravo nuo 75 iki 982).

Prieš pradėdant tyrimą 0,2 % (n = 9) pacientų papildomo deguonies negavo, 45 % pacientų reikėjo mažo srauto deguonies terapijos, 41 % pacientų reikėjo neinvazinės plaučių ventiliacijos arba didelio srauto deguonies terapijos, o 14 % pacientų reikėjo taikyti invazinę dirbtinę plaučių ventiliaciją. 82 % pacientų buvo gydomi sisteminiais kortikosteroidais (pabrėžiama tie pacientai, kurie pradėjo gydymą sisteminiais kortikosteroidais prieš atsitiktinių imčių atranką arba jos metu). Dažniausios gretutinės ligos buvo cukrinis diabetas (28,4 %), širdies ligos (22,6 %) ir lėtinės plaučių ligos (23,3 %).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki mirties, tiriant iki 28-osios dienos. Rizikos santykis, lyginant tocilizumabo + įprastos priežiūros grupę su įprasto gydymo grupe, buvo 0,85 (95 % PI: 0,76 – 0,94), o tai yra statistiškai reikšmingas rezultatas (p = 0,0028). Apytikriai apskaičiuota, kad mirties iki 28-osios dienos tikimybė tocilizumabo grupėje buvo 30,7 %, o įprasto gydymo grupėje 34,9 %. Apytikriai apskaičiuotas rizikos skirtumas yra -4,1 % (95 % PI: nuo -7,0 % iki -1,3 %), atitinkantis pagrindinę analizę. Rizikos santykis iš anksto sudarytame pacientų, prieš pradėdant tyrimą gydytų sisteminiais kortikosteroidais, pogrupyje buvo 0,79 (95 % PI: 0,70 – 0,89), o iš anksto sudarytame pacientų, prieš pradėdant tyrimą nevartojusiu sisteminių kortikosteroidų, pogrupyje buvo 1,16 (95 % PI: nuo 0,91 iki 1,48).

Laiko iki išrašymo iš ligoninės mediana tocilizumabo + įprastos priežiūros grupėje buvo 19 dienų, o įprasto gydymo grupėje buvo > 28 dienos (rizikos santykis = 1,22; 95 % PI: 1,12 – 1,33).

Tarp pacientų, kuriems prieš pradėdant tyrimą nebuvo taikoma invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija, pacientų, kuriems iki 28-osios dienos prirėkė dirbtinės plaučių ventiliacijos arba kurie mirė, dalis buvo 35 % (619 iš 1754) tocilizumabo + įprastos priežiūros grupėje ir 42 % (754 iš 1800) įprasto gydymo grupėje (rizikos santykis = 0,84; 95 % PI: 0,77 - 0,92; p < 0,0001).

### Vaikų populiacija

#### *SJIA sergantiems pacientams*

#### Klinikinis veiksmingumas

Tocilizumabo veiksmingumas gydant aktyviu sJIA sergančius pacientus buvo tirtas 12 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių, dviejų šakų tyrimo metu. Į tyrimą įtrauktiems pacientams pasireiškė aktyvi liga, o bendra ligos trukmė buvo mažiausiai 6 mėnesiai, tačiau jiems nepasireiškė ligos paūmėjimo, dėl kurio reikėtų skirti didesnes nei 0,5 mg/kg kūno svorio prednizono ekvivalento kortikosteroidų dozes. Vaisto poveikis makrofagų aktyvavimo sindromui gydyti nebuvo tirtas.

Pacientai (gydyti MTX arba MTX nevartoję) atsitiktiniu būdu buvo paskirti į vieną iš dviejų grupių (tocilizumabo arba placebo grupę santykiu 2:1). 75 pacientams buvo skiriama tocilizumabo infuzijų kas dvi savaites arba po 8 mg/kg kūno svorio dozę ( $\geq 30$  kg sveriantiems pacientams), arba po 12 mg/kg kūno svorio dozę (< 30 kg sveriantiems pacientams), o 37 pacientams kas dvi savaites buvo skiriama placebo infuzijų. Pacientams, kuriems buvo pasiektas ARK 70 atsakas, buvo leidžiama nuo

šeštosios savaitės mažinti kortikosteroidų dozę. Po 12 savaičių arba ligai pablogėjus pacientai buvo toliau gydomi tocilizumabu (dozę parenkant pagal kūno svorį) atviros tyrimo fazės metu.

#### *Klinikinis atsakas*

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems po 12 savaičių pasiektas bent 30 % pagerėjimas pagal JIA ARK vertinimo skalę (JIA ARK 30 atsakas) ir nenustatyta karščiavimo (per pastarąsias 7 dienas nenustatyta  $\geq 37,5$  °C kūno temperatūros). Ši vertinamoji baigtis buvo pasiekta 85 % tocilizumabo vartojusių pacientų (64 iš 75 pacientų) ir 24,3 % (9 iš 37) placebo grupės pacientų. Šios pacientų dalys labai reikšmingai skyrėsi ( $p < 0,0001$ ).

Pacientų dalys, kuriems pasiekti JIA ARK 30, 50, 70 ir 90 atsakai, nurodytos 8 lentelėje.

8 lentelė. JIA ARK atsakų dažnis po 12 savaičių (pacientų dalis, %)

Atsako dažnis	Tocilizumabas N = 75	Placebas N = 37
JIA ARK 30	90,7 % <sup>1</sup>	24,3 %
JIA ARK 50	85,3 % <sup>1</sup>	10,8 %
JIA ARK 70	70,7 % <sup>1</sup>	8,1 %
JIA ARK 90	37,3 % <sup>1</sup>	5,4 %

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumabo poveikį lyginant su placebo poveikiu.

#### *Sisteminis poveikis*

Tocilizumabo vartojusiųjų grupėje 85 % tų pacientų, kuriems prieš tyrimo pradžią buvo dėl sJIA pasireiškiantis karščiavimas, po 12 savaičių karščiavimo nenustatyta (per pastarąsias 14 dienų nenustatyta  $\geq 37,5$  °C kūno temperatūros); o placebo grupėje tokių pacientų buvo tik 21 % ( $p < 0,0001$ ).

Po 12 savaičių trukmės gydymo tocilizumabu pakoreguotas vidutinis skausmo vertinimo pagal VAS skalę (nuo 0 iki 100 balų) pokytis buvo minus 41 balas, lyginant su sumažėjimu 1 balu placebo grupėje ( $p < 0,0001$ ).

#### *Kortikosteroidų dozės mažinimas*

Pacientams, kuriems buvo pasiektas JIA ARK 70 atsakas, buvo leidžiama mažinti kortikosteroidų dozę. Septyniolika (24 %) tocilizumabo vartojusių pacientų ir tik 1 (3 %) placebo grupės pacientas iki 12-osios savaitės galėjo sumažinti jų vartojamų kortikosteroidų dozę mažiausiai 20 %, kai po to nepasireiškė JIA ARK 30 ligos paūmėjimas ir neatsirado sisteminių simptomų ( $p = 0,028$ ). Kortikosteroidų dozė buvo mažinama ir toliau, o po 44 tyrimo savaičių 44 pacientai visai nevartojo geriamųjų kortikosteroidų, kai jiems JIA ARK atsakas išliko.

#### *Su sveikatos būkle ir gyvenimo kokybe susijusios baigtys*

Po 12 tyrimo savaičių tocilizumabo vartojusių pacientų dalis, kuriems nustatytas bent nedidelis kliniškai reikšmingas pagerėjimas vertinant Vaikystės sveikatos būklės klausimyno negalios indeksą (angl. *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index*; šis pagerėjimas apibūdinamas kaip bendrojo įvertinimo balo sumažėjimas  $\geq 0,13$ ), buvo reikšmingai didesnė nei placebo grupės pacientų tarpe, t. y., 77 % lyginant su 19 % ( $p < 0,0001$ ).

#### *Laboratorinių tyrimų rodikliai*

Penkiasdešimčiai iš septyniasdešimt penkių (67 %) tocilizumabo vartojusių pacientų prieš pradėdant tyrimą nustatytas hemoglobino kiekis buvo mažesnis už apatinę normos ribą. Po 12 tyrimo savaičių keturiasdešimčiai (80 %) iš šių pacientų hemoglobino kiekis padidėjo ir tapo normaliu; tuo tarpu placebo grupės pacientų, kurių prieš pradėdant tyrimą nustatytas hemoglobino kiekis buvo mažesnis už apatinę normos ribą, tarpe hemoglobino kiekis tapo normaliu tik 2 iš 29 pacientų (7 %) ( $p < 0,0001$ ).

### *pJIA sergantiems pacientams*

#### Klinikinis veiksmingumas

Tocilizumabo veiksmingumas gydant aktyviu pJIA sergančius pacientus buvo tirtas atlikus trijų dalių klinikinį tyrimą WA19977, kurio sudėtyje buvo atviras tęstinis laikotarpis. I-ąją tyrimo dalį sudarė 16 savaičių trukmės įvadinio gydymo tocilizumabu laikotarpis (n = 188), vėliau II-ąją dalį sudarė 24 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpis (n = 163), o po to III-iąją dalį sudarė 64 savaičių trukmės atviras tyrimo laikotarpis. Į pirmąją tyrimo dalį įtrauktiems  $\geq 30$  kg svėrusiems pacientams buvo paskirtos keturios 8 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozės į veną kas 4 savaites.  $< 30$  kg svėrę pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirtos keturios arba 8 mg/kg kūno svorio, arba 10 mg/kg kūno svorio tocilizumabo dozės, vartojamos į veną kas 4 savaites. Pacientai, kurie baigė dalyvavimą I-joje tyrimo dalyje ir kuriems po 16 savaičių buvo pasiektas bent JIA ARK 30 atsakas, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo tinkami pradėti dalyvauti II-ojoje tyrimo dalyje (koduotas vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpis). II-ojoje tyrimo dalyje pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo skiriama tocilizumabo (ta pati dozė, kaip I-ojoje dalyje) arba placebo; taip pat pacientai buvo stratifikuoti pagal kartu vartojamą MTX ir kartu vartojamus kortikosteroidus. Kiekvienas pacientas dalyvavo II-ojoje tyrimo dalyje iki 40-osios savaitės arba iki tol, kol pasireiškė JIA ARK 30 kriterijus atitinkantis ligos paūmėjimas (lyginant su 16-osios savaitės įvertinimu) ir tokiu atveju visiems pacientams turėjo būti paskirtas gydymas tocilizumabu (tokia pat dozė, kaip I-ojoje dalyje).

#### *Klinikinis atsakas*

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems 40-ąją savaitę nustatytas JIA ARK 30 ligos paūmėjimas, lyginant su 16-osios savaitės įvertinimu. Liga paūmėjo keturiasdešimt aštuoniems procentams pacientų (48,1 %, 39 iš 81), kuriems buvo skiriama placebo, lyginant su 25,6 % pacientų (21 iš 82), kuriems buvo skiriama tocilizumabo. Šios pacientų dalys skyrėsi statistiškai reikšmingai ( $p = 0,0024$ ).

Baigus I-ąją tyrimo dalį, JIA ARK 30/50/70/90 atsakai nustatyti, atitinkamai, 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % ir 26,1 % pacientų.

Vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpio (II-osios dalies) metu pacientų, kuriems 40-ąją savaitę buvo pasiekti JIA ARK 30, 50 ir 70 atsakai lyginant su pradiniu įvertinimu, dalis nurodyta 9 lentelėje. Atliekant šią statistinę analizę pacientai, kuriems II-osios tyrimo dalies metu pasireiškė ligos paūmėjimas (ir jiems gydymas buvo pakeistas į TCZ) arba kurie nutraukė dalyvavimą tyrime, buvo priskirti tiems, kuriems gydymas buvo neveiksmingas. Atlikus papildomą JIA ARK atsakų analizę ir vertinant 40-ąją savaitę nustatytus duomenis neatsižvelgiant į ligos paūmėjimų pasireiškimą gauta, kad 95,1 % pacientų, kuriems buvo skirtas tęstinis gydymas TCZ, iki 40-osios savaitės buvo pasiektas JIA ARK 30 ar didesnis atsakas.

*9 lentelė. Nustatytų JIA ARK atsakų dažnis 40-ąją savaitę, lyginant su pradiniu įvertinimu (pacientų dalis, %)*

<b>Atsako dažnis</b>	Tocilizumabas N = 82	Placebas N = 81
ARK 30	74,4 %*	54,3 %*
ARK 50	73,2 %*	51,9 %*
ARK 70	64,6 %*	42,0 %*

\*  $p < 0,01$ , tocilizumabas, palyginus su placebo

Ligos pažeistų sąnarių skaičius lyginant su pradiniu įvertinimu reikšmingai labiau sumažėjo tocilizumabo vartojusiems pacientams nei placebo grupės pacientams (koreguotas vidutinis pokytis buvo -14,3, lyginant su -11,4,  $p = 0,0435$ ). Gydytojo bendrasis ligos aktyvumo įvertinimas naudojant

0-100 mm skalę taip pat parodė labiau sumažėjusį ligos aktyvumą tocilizumabo vartojusiems pacientams nei placebo grupės pacientams (koreguotas vidutinis pokytis buvo -45,2 mm lyginant su -35,2 mm,  $p = 0,0031$ ).

Skausmo įvertinimo pagal VAS skalę koreguotas vidutinis pokytis po 40 savaičių tocilizumabo vartojusiems pacientams buvo 32,4 mm (0-100 mm skalėje), lyginant su 22,3 mm sumažėjimu placebo grupės pacientams (tai yra ryškiai statistiškai reikšmingas skirtumas;  $p = 0,0076$ ).

ARK atsakų dažniai skaitine reikšme buvo mažesni tiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas biologiniais preparatais, kaip nurodyta toliau pateiktoje 10 lentelėje.

*10 lentelė. Pacientų skaičius ir dalis, kuriems pasireiškė JIA ARK30 paūmėjimų, ir pacientų dalis, kuriems nustatyti JIA ARK30/50/70/90 atsakai 40-ąją savaitę, pagal anksčiau vartotus biologinius preparatus (ITT populiacija – Tyrimo II dalis)*

Biologinių preparatų vartojimas	Placebas		Visi TCZ	
	Taip (N = 23)	Ne (N = 58)	Taip (N = 27)	Ne (N = 55)
JIA ARK30 paūmėjimas	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ARK30 atsakas	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ARK50 atsakas	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ARK70 atsakas	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ARK90 atsakas	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Tocilizumabo vartojusiųjų grupės pacientams nustatyta mažiau ARK30 paūmėjimų ir daugiau visų ARK atsakų, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, nepriklausomai nuo to, ar anksčiau buvo skirtas gydymas biologiniais preparatais.

### CIS

RoActemra veiksmingumas gydant CIS buvo įvertintas retrospektyviai išanalizavus klinikinių tyrimų duomenis, kai dėl piktybinių kraujodaros ligų buvo skiriamas gydymas CAR teigiamomis T ląstelėmis (tizagenkleuceliu arba aksikabtageno ciloleuceliu). Pacientai, kuriems nustatytas sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis CIS ir kurių duomenys buvo įvertinti, buvo gydomi 8 mg/kg tocilizumabo doze (arba 12 mg/kg doze < 30 kg sveriantiems pacientams) kartu su papildoma didele kortikosteroidų doze arba be kortikosteroidų; į duomenų analizę buvo įtrauktas tik pirmasis CIS epizodas.

Tizagenkleucelio kohortos veiksmingumo vertinimo populiaciją sudarė 28 vyrai ir 23 moterys (iš viso 51 pacientas), kurių amžiaus mediana buvo 17 metų (amžius svyravo 3–68 metų ribose). Laiko nuo CIS pasireiškimo pradžios iki pirmosios tocilizumabo dozės skyrimo buvo 3 dienos (svyravo 0–18 dienų ribose). CIS išnykimas buvo apibrėžiamas kaip karščiavimo nebuvimas ir neskiriami vazopresoriai bent 24 valandas. Buvo vertinama, kad pacientams pasiektas atsakas, jeigu CIS išnykdavo per 14 dienų nuo pirmosios tocilizumabo dozės paskyrimo, jeigu reikėdavo skirti ne daugiau kaip 2 RoActemra dozes ir gydymui neprireikė jokių kitų vaistų, išskyrus RoActemra ir kortikosteroidus. Trisdešimt devyniems pacientams (76,5 %; 95 % PI: 62,5 % – 87,2 %) buvo pasiektas atsakas. Nepriklausomoje 15 pacientų (jų amžius svyravo 9 – 75 metų ribose) kohortoje, kurią sudarė aksikabtageno ciloleucelio sukelti CIS atvejai, atsakas pasiektas 53 % pacientų.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti citokinų atpalaidavimo sindromo, susijusio su chimerinių antigenų receptorių (CAR) T-ląstelių terapija, gydymo RoActemra tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis.

### COVID-19 liga

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti RoActemra tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis COVID-19 ligos gydymo indikacijai.



## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Vartojimas į veną

#### RA sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti arba vienos valandos trukmės tocilizumabo 4 ar 8 mg/kg dozės infuzija kas 4 savaites, arba 162 mg tocilizumabo dozę švirkščiant po oda arba kas savaitę, arba kas antrą savaitę.

Buvo apytikriai apskaičiuoti tokie tocilizumabo, dozuojamo po 8 mg/kg kas 4 savaites, farmakokinetikos rodmenys (numatomasis vidurkis  $\pm$  SN): pusiausvyros būsenos plotas po koncentracijos kreivę (AUC) =  $38\,000 \pm 13\,000$  h mkg/ml, mažiausioji koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  mkg/ml, didžiausioji koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  mkg/ml, o AUC ir  $C_{\max}$  akumuliacijos santykiai buvo maži – atitinkamai, 1,32 ir 1,09.  $C_{\min}$  akumuliacijos santykis buvo didesnis (2,49), o tai buvo tikėtina atsižvelgiant į nelinijinio pobūdžio klirensą, kai koncentracijos mažesnės.  $C_{\max}$  pusiausvyrinė būklė nusistovėjo po pirmojo suleidimo, AUC – po 8 savaitių, o  $C_{\min}$  – po 20 savaitių. Tocilizumabo AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  reikšmės didėjo, didėjant kūno masei. Kai kūno masė yra  $\geq 100$  kg, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai numanomos vidutinės ( $\pm$  SN) tocilizumabo AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  reikšmės yra, atitinkamai,  $50\,000 \pm 16\,800$  mkg•h/ml,  $24,4 \pm 17,5$  mkg/ml ir  $226 \pm 50,3$  mkg/ml, t. y., didesnės nei vidutinės nustatytos ekspozicijos reikšmės aukščiau paminėtoje pacientų populiacijoje (tai yra visų kūno svorių grupėse). Tocilizumabo dozės ir atsako kreivė, didėjant ekspozicijai, artėja prie horizontalios linijos, todėl laipsniškai didėjant tocilizumabo koncentracijai veiksmingumo didėjimas mažėja; tokiu būdu pacientams, kuriems skiriama didesnė kaip 800 mg tocilizumabo dozė, kliniškai reikšmingo veiksmingumo didėjimo nenustatyta. Todėl didesnės kaip 800 mg dozės infuzijos skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

#### COVID-19 liga sergantys pacientai

Tocilizumabo farmakokinetika buvo apibūdinta panaudojus populiacijos, kurią sudaro 380 klinikiniuose tyrimuose WA42380 (COVACTA) ir CA42481 (MARIPOSA) dalyvavusių suaugusių COVID-19 liga sirgusių pacientų, gydytų arba viena 8 mg/kg tocilizumabo infuzija arba dviem infuzijomis su netrumpesne kaip 8 valandų pertrauka, farmakokinetikos duomenų bazės analizę. Buvo apytikriai apskaičiuoti šie tocilizumabo 8  $\mu$ g/kg dozės parametrai (numanomas vidurkis + SN): plotas po kreivę per 28 dienas ( $AUC_{0-28}$ ) = 18312 (5184) valandos• $\mu$ g/ml, koncentracija 28-ąją dieną ( $C_{\text{day}28}$ ) = 0,934 (1,93)  $\mu$ g/ml ir didžiausia koncentracija ( $C_{\max}$ ) = 154 (34,9)  $\mu$ g/ml. Taip pat buvo apytikriai apskaičiuoti dviejų 8 mg/kg tocilizumabo dozių, sulašintų su 8 valandų pertrauka,  $AUC_{0-28}$ ,  $C_{\text{day}28}$  ir  $C_{\max}$  (numatomas vidurkis +SD): atitinkamai, 42240 (11520) val• $\mu$ g/ml, 8,94 (8,5)  $\mu$ g/ml ir, atitinkamai, 296 (64,7)  $\mu$ g/ml.

#### Pasiskirstymas

RA sirgusių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,72 litro, periferinis pasiskirstymo tūris – 3,35 litro, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrai buvo 7,07 litro.

COVID-19 liga sirgusių suaugusių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 4,52 litro, periferinis pasiskirstymo tūris buvo 4,23 litro, taigi, pasiskirstymo tūris buvo 8,75 litro.

#### Eliminacija

Suleisto į veną tocilizumabo pašalinimas iš kraujotakos yra dvifazis, viena fazė iš jų yra tiesinis klirensas, kita - nuo koncentracijos priklausantis netiesinis klirensas. RA sirgusių pacientų organizme tiesinis klirensas buvo 9,5 ml/val. COVID-19 liga sirgusių suaugusių pacientų organizme tiesinis klirensas buvo 17,6 ml/val pacientams, kurių pradinė ordinalinės skalės kategorija buvo 3 (OS 3, pacientams, kuriems reikėjo papildomo deguonies), 22,5 ml/h pacientams, kurių pradinė OS buvo 4 (pacientams, kuriems reikėjo didelio srauto deguonies terapijos arba neinvazinės plaučių ventiliacijos), 29 ml/val pacientams, kurių pradinė OS buvo 5 (pacientams, kuriems reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija), ir 35,4 ml/h pacientams, kurių pradinė OS buvo 6 (pacientams, kuriems reikalinga ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (EKMO) arba dirbtinė plaučių ventiliacija ir papildomas organų funkcijas palaikomas gydymas). Kai tocilizumabo koncentracijos nedidelės, nuo

koncentracijos priklausantis nelinijinio pobūdžio klirensas yra svarbiausias. Kai tik nelinijinio klirenso vyksmas prisotinamas, t. y., kai tocilizumabo koncentracijos yra didesnės, klirensas daugiausia būna linijinio pobūdžio.

RA sirgusių pacientų organizme tocilizumabo  $t_{1/2}$  priklausė nuo koncentracijos. Dozuojant po 8 mg/kg kas 4 savaites, tikrasis  $t_{1/2}$  kartu su koncentracijos mažėjimu sutrumpėjo nuo 18 dienų iki 6 dienų.

COVID-19 sirgusių pacientų serume vidutiniškai po vienos tocilizumabo 8 mg/kg dozės infuzijos praėjus 35 dienoms, koncentracija buvo mažesnė už kiekybinio įvertinimo ribą.

#### Tiesinis pobūdis

Tocilizumabo farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Dozuojant po 4 ir 8 mg/kg kas 4 savaites, pastebėtas didesnis negu proporcingas dozei AUC ir  $C_{min}$  padidėjimas.  $C_{max}$  padidėjo proporcingai pagal dozę. Pastoviosios koncentracijos stadijoje numatomasis AUC ir  $C_{max}$  buvo, atitinkamai, 3,2 ir 30 kartų didesnis dozuojant po 8 mg/kg, lyginant su 4 mg/kg doze.

#### Specialios populiacijos

*Inkstų sutrikimas.* Inkstų sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta. Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę, daugumos ligonių inkstų veikla buvo normali arba lengvai sutrikusi. Lengvas inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas pagal *Cockcroft-Gault* < 80 ml/min., tačiau  $\geq 50$  ml/min.) tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

*Kepenų funkcijos sutrikimas.* Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tocilizumabo farmakokinetikai formaliai netirta.

*Amžius, lytis ir etninė grupė.* RA ir COVID-19 liga sergančiųjų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, lytis ir etninė kilmė tocilizumabo farmakokinetikai įtakos neturėjo.

COVID-19 liga sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos (FK) analizės rezultatai patvirtino, kad kūno masė ir ligos sunkumas yra kintamieji, turintys reikšmingos įtakos tiesiniam tocilizumabo klirensui.

#### *sJIA sergantys pacientai*

Tocilizumabo farmakokinetikos rodikliai buvo nustatyti atlikus populiacinės farmakokinetikos analizę iš duomenų bazės, kurią sudarė 140 sJIA sergančių pacientų duomenys; šie pacientai buvo gydyti 8 mg/kg kūno masės doze į veną kas dvi savaites (kai kūno masė buvo  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg kūno masės doze į veną kas dvi savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg), 162 mg doze po oda kas savaitę (kai kūno masė buvo  $\geq 30$  kg) arba 162 mg doze po oda kas 10 dienų arba kas dvi savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg).

*11 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai ( $\pm SN$ ) vartojant į veną, nusistovėjus pusiausvyrai, sJIA sergančių pacientų organizme*

<b>RoActemra FK parametrai</b>	<b>8 mg/kg dozė kas dvi savaites (KM <math>\geq 30</math> kg)</b>	<b>12 mg/kg dozė kas dvi savaites (KM &lt; 30 kg)</b>
$C_{max}$ (mkg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{trough}$ (mkg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{mean}$ (mkg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Kaupimosi $C_{max}$	1,42	1,37
Kaupimosi $C_{trough}$	3,20	3,41
Kaupimosi $C_{mean}$ ar $AUC_{\tau}^*$	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 savaites, vartojant į veną

Vartojant į veną, maždaug 90 % atvejų pusiausvyros apykaita buvo pasiekta 8-ąją savaitę tiek 8 mg/kg kūno masės dozės grupėje (kai KM ≥ 30 kg), tiek 12 mg/kg kūno masės dozės grupėje (kai KM < 30 kg), vartojant kas dvi savaites.

sJIA sergantiems pacientams nustatytas centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,87 litro, o periferinis pasiskirstymo tūris – 2,14 litro, dėl to nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pasiskirstymo tūris buvo 4,01 litro. Populiacinės farmakokinetikos analizės metu nustatytas linijinis klirensas buvo 5,7 ml/val.

sJIA sergantiems pacientams 12-ąją savaitę nustatytas tocilizumabo pusinės eliminacijos laikotarpis yra iki 16 dienų (abiejų kūno masės grupių pacientams, t. y., skiriant 8 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems ≥ 30 kg arba 12 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems < 30 kg).

#### *pJIA sergantys pacientai*

Tocilizumabo farmakokinetikos rodikliai buvo nustatyti atlikus populiacinės farmakokinetikos analizę iš duomenų bazės, kurią sudarė 237 pJIA sirgusių pacientų duomenys; šie pacientai buvo gydyti 8 mg/kg kūno masės dozė į veną kas 4 savaites (kai kūno masė buvo ≥ 30 kg), 10 mg/kg kūno masės dozė į veną kas 4 savaites (kai kūno masė buvo < 30 kg), 162 mg dozė po oda kas dvi savaitės (kai kūno masė buvo ≥ 30 kg) arba 162 mg dozė po oda kas trys savaitės (kai kūno masė buvo < 30 kg).

*12 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai (± SN) vartojant į veną, nusistovėjus pusiausvyrai, pJIA sergančių pacientų organizme*

<b>RoActemra FK parametrai</b>	<b>8 mg/kg dozė kas keturias savaites (KM ≥ 30 kg)</b>	<b>10 mg/kg dozė kas keturias savaites (KM &lt; 30 kg)</b>
C <sub>max</sub> (mkg/ml)	<u>183 ± 42,3</u>	<u>168 ± 24,8</u>
C <sub>trough</sub> (mkg/ml)	<u>6,55 ± 7,93</u>	<u>147 ± 2,44</u>
C <sub>mean</sub> (mkg/ml)	<u>42,2 ± 13,4</u>	<u>31,6 ± 7,84</u>
Kaupimosi C <sub>max</sub>	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Kaupimosi C <sub>trough</sub>	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Kaupimosi C <sub>mean</sub> ar AUC <sub>τ</sub> *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

\*τ = 4 savaitės vartojant į veną

Vartojant į veną, maždaug 90 % atvejų pusiausvyros apykaita 10 mg/kg dozės grupėje (kai KM < 30 kg) buvo pasiekta 12-ąją savaitę, o 8 mg/kg kūno masės dozės grupėje – 16-ąją savaitę (kai KM buvo ≥ 30 kg).

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai tarp dozių vartojimo nustatytas pusinės tocilizumabo eliminacijos laikotarpis pJIA sergantiems pacientams yra iki 16 dienų (abiejų kūno masės grupių pacientams, t. y., skiriant 8 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems ≥ 30 kg arba 10 mg/kg kūno masės dozę sveriantiesiems < 30 kg).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų ikiklinikinių farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui neparodė.

Tocilizumabo kancerogeniškumas netirtas, kadangi, Ig G1 monokloniniai antikūnai, manoma, neturi būdingo kancerogeninio pajėgumo.

Esami ikiklinikinių tyrimų duomenys pademonstravo IL-6 poveikį piktybinio proceso progresavimui ir įvairių vėžio rūšių atsparumui apoptozei. Šie duomenys nerodo tiesioginio gydymo tocilizumabu pavojaus vėžiui prasidėti ir progresuoti. Be to, 6 mėnesius tiriant lėtinį toksiškumą poveikį *Cynomolgus* beždžionėms arba tiriant IL-6 neturinčias peles, proliferacinių pokyčių nepastebėta.

Esami ikiklinikinių tyrimų duomenys gydymo tocilizumabu poveikio vaisingumui nerodo. Tiriant lėtinį toksinį poveikį *Cynomolgus* beždžionėms, įtakos endokriniam aktyvumui ir reprodukciniai sistemai nepastebėta, o IL-6 neturinčių pelių reprodukcinė veikla nesutriko. Tocilizumabas, duotas *Cynomolgus* beždžionėms ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui ar gemalo bei vaisiaus raidai neturėjo. Tačiau kai didelės dozės (50 mg/kg per parą) grupėje sisteminė ekspozicija buvo didelė (> 100 kartų didesnė už žmonių ekspoziciją), šiek tiek dažniau pasitaikė persileidimų, gemalo bei vaisiaus žuvimo atvejų, palyginti su placebo ir mažų dozių grupėmis. Nors neatrodo, kad IL-6 būtų esminis citokinas vaisiaus augimui ar imuninei motinos ir vaisiaus sąveikos kontrolei, minėtų duomenų ryšio su tocilizumabo vartojimu negalima paneigti.

Skiriant preparato analogo pelėms, nenustatyta toksinio poveikio pelių jaunikliams, tai yra, nenustatyta skeleto augimo, imuninės sistemos funkcijos ir lytinio brendimo sutrikimų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Dinatrio fosfatas dodekahidratas  
Natrio –divandenilio fosfatas dihidratas  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

*Neatkimšto* flakono: 36 mėnesiai.

*Praskiesto vaistinio preparato.* Praskiesto preparato infuzinis tirpalas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale fiziškai ir chemiškai stabilus. Jis gali būti laikomas 24 valandas 30 °C temperatūroje ir iki 2 savaičių šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas infuzinis tirpalas turi būti nedelsiant sunaudotas. Iš karto nesunaudojus, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako medicinos darbuotojas; paprastai 2°C–8°C temperatūroje neturėtų būti laikoma ilgiau kaip 24 valandas, jeigu skiesta nekontroliuojamomis ir nepatvirtintomis aseptikos sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

RoActemra tiekiamas flakonuose (I tipo stiklo), užkimštuose kamštukais (butilo gumos); flakonuose yra 4 ml, 10 ml arba 20 ml koncentrato. Supakuota po 1 ir 4 flakonus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

### Tirpinimo prieš vartojimą instrukcija

Parenteralinio vartojimo medicininius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi jų spalva. Skiesti galima tik tokius tirpalus, kurie yra skaidrūs arba opaliniai, bespalviai arba gelsvi ir kuriuose nėra matomų dalelių. Naudokite sterilią adatą ir švirkštą RoActemra paruošimui.

### RA, CIS (sveriantiems $\geq 30$ kg) ir COVID-19 liga sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (0,4 ml/kg) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

### Vartojimas vaikų populiacijai

#### $\geq 30$ kg sveriantiems sJIA, pJIA ir CIS sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (**0,4 ml/kg**) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

#### $< 30$ kg sveriantiems sJIA ir CIS sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (**0,6 ml/kg**) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

#### $< 30$ kg sveriantiems pJIA sergantiems pacientams

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (**0,5 ml/kg**) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

RoActemra flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/08/492/001  
EU/1/08/492/002  
EU/1/08/492/003  
EU/1/08/492/004  
EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. sausio 16 d.

Paskutinio perregistravimo data 2013 m. rugsėjo 25 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,9 ml tirpalo yra 162 mg tocilizumabo.

Tocilizumabas yra rekombinacinis humanizuotas monokloninis imunoglobulino G1 (IgG1) poklasio antikūnas prieš tirpius ir prie membranų prisijungusius žmogaus interleukino-6 receptorius.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

RoActemra ir metotreksato (angl., MTX) derinys yra skirtas:

- sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems ir MTX dar negdytiems suaugusiesiems gydyti;
- vidutinio arba didelio aktyvumo RA sergantiems suaugusiesiems gydyti, jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) ar navikų nekrozės faktoriaus (NMF) antagonistų buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

Jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra.

Nustatyta, kad gydymas RoActemra mažina sąnarių pažeidimo, nustatyto rentgeniniu tyrimu, progresavimo greitį ir gerina fizinę pacientų būklę, skiriant jo kartu su metotreksatu.

RoActemra skiriamas 1 metų amžiaus ir vyresnių ligonių, sergančių aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatininiu artritu (sJIA), gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Ligonius galima gydyti vien RoActemra, monoterapija (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka) arba kartu su MTX.

RoActemra derinyje su metotreksatu (MTX) skirtas 2 metų ir vyresnių pacientų, sergančių jaunatviniu idiopatininiu poliartritu (angl. pJIA; kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jei ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas. Ligonius galima gydyti vien RoActemra, jeigu jie MTX netoleruoja arba jiems netinka skirti tolesnio gydymo MTX. Pacientus galima gydyti vien RoActemra, jeigu jie MTX netoleruoja arba jiems netinka skirti tolesnio gydymo MTX.

RoActemra skirtas gigantinių ląstelių arteritu (GLA) sergantiems suaugusiesiems gydyti.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabas yra leidžiamas vienkartinio vartojimo užpildytu švirkštu, turinčiu adatos apsaugos įtaisą. Gydytą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, pJIA ir (arba) GLA diagnozavimo ir gydymo patirties. Pirmoji injekcija turi būti suleidžiama prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui. Pacientas arba jo tėvas (globėjas) gali savarankiškai susišvirkšti RoActemra tik tuo atveju, jei gydytojas nustato, kad tai yra įmanoma, o pacientas arba jo tėvas (globėjas) sutinka su būtina medicinine priežiūra ir yra išmokytas tinkamai suleisti vaistinį preparatą.

Pacientams, kuriems gydymas į veną leidžiamu tocilizumabu yra keičiamas gydymu po oda leidžiamu tocilizumabu infekcijos gydymą, pirmąją dozę po oda reikia sušvirkšti kitos planinės į veną leidžiamos dozės metu kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui prižiūrint.

Visiems RoActemra gydomiems ligoniams reikia duoti „Paciento budrumo kortelę“. Turi būti įvertintas paciento arba jo tėvo (globėjo) pasiruošimas vartoti po oda leidžiamą vaisto formą namuose, o pacientui arba jo tėvui (globėjui) turi būti nurodyta, kad pasireiškus alerginės reakcijos simptomams apie tai praneštų sveikatos priežiūros specialistui prieš suleidžiant kitą dozę.. Pasireiškus sunkiai alerginei reakcijai, pacientai privalo nedelsdami kreiptis skubios medicininės pagalbos (žr. 4.4 skyrių).

### Dozavimas

#### RA

Rekomenduojamas dozavimas yra po 162 mg vieną kartą per savaitę suleisti po oda.

Informacijos apie į veną leidžiamos RoActemra farmacinės formos keitimą į po oda leidžiamą fiksuotos dozės farmacinę formą yra nedaug. Reikia laikytis kartą per savaitę skiriamos dozės vartojimo intervalo.

Pacientai, kuriems į veną leidžiama vaisto farmacinė forma keičiama į po oda leidžiamą farmacinę formą, pirmąją pastarosios formos dozę turi suleisti vietoje kitos numatytos į veną leidžiamos vaisto dozės, stebint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui.

#### GLA

Rekomenduojamas dozavimas yra suleisti po oda 162 mg vieną kartą per savaitę kartu laipsniškai mažinant vartojamų gliukokortikoidų dozę. RoActemra gali būti skiriamas vienas, prieš tai nutraukus gydymą gliukokortikoidais.

Ūminių ligos atkryčių gydymui monoterapijos RoActemra skirti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis lėtiniu GLA pobūdžiu, ilgesnis nei 52 savaičių trukmės gydymas turi būti pagrįstas ligos aktyvumu, gydytojo nuožiūra bei paciento pasirinkimu.



## RA ir GLA

Dozės koregavimas atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų pokyčius (žr. 4.4 skyrių).

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

Laboratorinė reikšmė	Veiksmas
Daugiau 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR).	Jeigu tai tinka, keisti kartu vartojamo LMVNR (RA) arba imunomodulatoriaus (GLA) dozę.  Šiems rodmenims nuolat didėjant, RoActemra vartojimo intervalą mažinti iki skyrimo kas antrą savaitę arba gydymą RoActemra nutraukti, kol alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas sunormalės.  Iš naujo pradėti gydyti skiriant kartą per savaitę arba kas antrą savaitę, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.
Daugiau 3 bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Nutraukti RoActemra vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis rekomendacijomis daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršijus VNR.  Jei padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR išlieka (patvirtinus kartotinai tiriant, žr. 4.4 skyrių), gydymą RoActemra nutraukti.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Gydymą RoActemra nutraukti.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau RoActemra negydytų pacientų, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^9/l$ )	Veiksmas
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai ANS pasidaro $> 1 \times 10^9/l$ , gydymą RoActemra atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
ANS < 0,5	Gydymą RoActemra nutraukti.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/mkl$ )	Veiksmas
50 – 100	Nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/mkl$ , gydymą RoActemra atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
< 50	Gydymą RoActemra nutraukti.

## RA ir GLA

### Praleista dozė

Jeigu pacientas praleidžia po oda skiriamą kassavaitinę RoActemra injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę kitą numatyto dozavimo režimo dieną. Jeigu pacientas praleidžia po oda kas antrą savaitę skiriamą RoActemra injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę iškart prisiminus, o kitą dozę vartoti kitą numatyto dozavimo režimo dieną.

### Specialios populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus, RoActemra netirtas (žr. 5.2 skyrių). Šių ligonių inkstų funkciją reikia dažnai tikrinti.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Ligonių, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas RoActemra netirtas. Taigi, jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### *Vaikų populiacija*

Po oda leidžiamos farmacinės formos RoActemra saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 1 metų neištirti. Duomenų nėra.

Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno masei.

RoActemra galima vartoti vieną arba kartu su MTX.

#### *sJIA sergantiems pacientams*

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 1 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas savaitę, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas dvi savaites.

Norint skirti po oda vartojamos farmacinės formos RoActemra, pacientas turi sverti ne mažiau kaip 10 kg.

#### *pJIA sergantiems pacientams*

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 2 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas 2 savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas 3 savaites.

### Dozės koregavimas dėl laboratorinių tyrimų nuokrypių (sJIA ir pJIA)

Jeigu būtina, reikia koreguoti kartu vartojamų MTX ir (arba) kitų vaistinių preparatų dozes arba nutraukti jų vartojimą, o tocilizumabo laikinai nevartoti, kol bus įvertinta klinikinė situacija. Kadangi sJIA ar pJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių būklių, kurios gali turėti įtakos laboratorinių rodmenų reikšmėms, pasireiškus šių rodmenų pokyčiams, sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

<b>Laboratorinė reikšmė</b>	<b>Veiksmas</b>
Daugiau 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR	Jeigu tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Šiems rodmenims esant nuolat padidėjusiems nurodytose ribose, RoActemra vartojimą nutraukti, kol ALT / AST aktyvumas taps normaliu.
Daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR	Jeigu tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Nutraukti RoActemra vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis anksčiau pateiktomis rekomendacijomis, taikomomis kai rodmuo daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

<b>Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius <math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Veiksmas</b>
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Laikinais nutraukti RoActemra vartojimą. Kai ANS tampa > $1 \times 10^9/l$ , gydymą RoActemra atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

<b>Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius <math>\times 10^3/\mu l</math>)</b>	<b>Veiksmas</b>
50 – 100	Jeigu tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Laikinais nutraukti RoActemra vartojimą. Kai trombocitų skaičius tampa > $100 \times 10^3/\mu l$ gydymą RoActemra atnaujinti.
< 50	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

Tocilizumabo dozavimo dažnio mažinimas pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių su sJIA ar pJIA sirgusiais pacientais netirtas.

Po oda leidžiamos farmacinės formos RoActemra saugumas ir veiksmingumas vaikams, kuriems yra kitos būklės, išskyrus sJIA ar pJIA, nenustatyti.

Turimi duomenys apie į veną vartojamos farmacinės formos vaistinį preparatą rodo, kad klinikinis pagerėjimas nuo gydymo RoActemra pradžios pasireiškia per 12 savaičių. Paciento, kurio būklė per tokį laikotarpį nepagerėja, tolesnis gydymas turi būti atidžiai persvarstytas.

#### Praleista dozė

Jeigu sJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti kassavaitinę RoActemra dozę po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės suleidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę kitai dozei numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti RoActemra dozę, kurią vartoja po oda kas dvi savaites, mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės leidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti jai numatytu laiku.

Jeigu pJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti RoActemra po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštimo laiko, jis turi susišvirkšti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti RoActemra po oda daugiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštimo laiko arba nežino, kada jam reikia susileisti RoActemra, turi kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

#### Vartojimo metodas

RoActemra yra leidžiama po oda.

Tinkamai apmokyti injekcijos atlikimo technikos pacientai gali patys leisti RoActemra, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tai yra tinkama. Visas užpildytame švirkšte esantis tirpalo tūris (0,9 ml) turi būti suleistas po oda. Reikia keisti rekomenduojamas injekcijos sritis (pilvo, šlaunų ir žasto odoje), o vaisto niekada negalima švirkšti tose srityse, kur yra apgamų ar randų arba kurių oda jautri, sumušta, paraudusi, sukietėjusi ar nėra sveika.

Užpildyto švirkšto negalima purtyti.

Išsami RoActemra užpildyto švirkšto skyrimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje, taip pat žr. 6.6 skyrių.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi sunki infekcinė liga (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Po oda vartojamos farmacinės formos RoActemra nėra skirtas leisti į veną.

Po oda vartojamos farmacinės formos RoActemra nėra skirtas gydyti sJIA sergančius ir mažiau kaip 10 kg sveriančius vaikus.

#### *Atsekamumas*

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti (ar nurodyti) prekinį paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### *Infekcinės ligos*

Pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant RoActemra, buvo pastebėta sunkių ir kartais mirtinų infekcinių ligų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydymą RoActemra draudžiama pradėti esant aktyviai infekcinei ligai (žr. 4.3 skyrių). Jei pacientas suserga sunkia

infekcine liga, RoActemra vartojimas turi būti nutraukiamas, kol infekcinė liga bus pagydyta (žr. 4.8 skyrių). Svarstant, ar gydyti RoActemra pacientus, kuriems buvo kartotinių ar lėtinių infekcinių ligų arba yra gretutinių ligų (pvz., divertikulitas, diabetas ir intersticinė plaučių liga), kurios gali sudaryti palankias sąlygas infekcinių ligų atsiradimui, sveikatos priežiūros specialistams reikia būti atsargiems.

Gydant imuninę sistemą slopinančiais vaistiniaisiais preparatais, tokiais kaip RoActemra, rekomenduojama būti budriems, kad būtų laiku nustatytos sunkios infekcinės ligos, kadangi dėl ūminės fazės reaktantų slopinimo ūminio uždegimo požymiai ir simptomai gali būti susilpnėję. Tiriant, ar pacientui nėra galimos infekcinės ligos, reikia atsižvelgti į tocilizumabo poveikį C reaktyviajam baltymui (CRB), neutrofilams ir infekcijos požymiams bei simptomams. Pacientus (įskaitant jaunesnius sJIA arba pJIA sergančius pacientus, kuriems yra sunkiau pranešti apie savo simptomus) ir sJIA arba pJIA sergančių pacientų tėvus ar globėjus reikia įspėti nedelsiant kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą atsiradus bet kokiems infekciją rodantiems simptomams, kad būtų užtikrintas greitas ligos įvertinimas ir paskirtas reikiamas gydymas.

#### *Tuberkuliozė*

Prieš pradėdant gydyti RoActemra visus pacientus reikia iširti dėl latentinės tuberkuliozės (TB), kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais preparatais. Prieš pradėdant gydyti RoActemra preparatu, pacientus, kuriems yra latentinė TB, reikia gydyti įprastiniais vaistais nuo mikobakterijų. Vaistinių preparatų skiriančioms gydytojoms primename apie klaidingai neigiamos tuberkulino reakcijos odoje bei TB interferono gama kraujo tyrimo rezultato pavojų, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra nusilpęs.

Pacientams ir pJIA ar sJIA sergančių pacientų tėvams ar globėjams reikia patarti, kad jie kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu gydymo RoActemra metu arba po jo atsiranda galimai tuberkuliozės infekcijos požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs kosulys, išsekimas ar kūno masės mažėjimas, nežymus karščiavimas).

#### *Virusų reaktyvavimas*

Gauta pranešimų apie virusų (pvz., hepatito B viruso) reaktyvavimą, RA gydant biologiniais preparatais. Pacientai, kuriems atrankos metu buvo nustatyta hepatito viruso infekcijos žymenų, nebuvo įtraukiami į klinikinius RoActemra tyrimus.

#### *Divertikulito komplikacijos*

Gydant RoActemra, nedažnai gauta pranešimų apie divertikulų prakiurimą, kaip divertikulito komplikaciją (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientui yra buvęs žarnų išopėjimas ar divertikulitas, RoActemra reikia vartoti atsargiai. Jei pacientui atsiranda simptomų, galinčių rodyti komplikuoatą divertikulitą, pavyzdžiui, pilvo skausmas, kraujavimas ir (arba) nepaaiškinamas vidurių pakitimas ir karščiavimas, pacientą reikia greitai tirti, kad anksti būtų nustatytas divertikulitas, kuris gali būti susijęs su virškinimo trakto prakiurimu.

#### *Padidėjusio jautrumo reakcijos*

Esama pranešimų, kad RoActemra vartojimas būna susijęs su sunkia padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Tokios reakcijos gali būti dar sunkesnės ir net gali lemti mirtį tiems pacientams, kuriems padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė ankstesnio gydymo RoActemra metu, net jei jiems buvo skirta premedikacija steroidais ir antihistamininiais preparatais. Jeigu pasireikštų anafilaksinė reakcija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, RoActemra vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, pradėti skirti tinkamą gydymą ir tocilizumabo daugiau nevertoti.

#### *Aktyvi kepenų liga ir kepenų funkcijos sutrikimas*

Gydymas RoActemra, ypač vartojant jį kartu su MTX, gali būti susijęs su padidėjusiu kepenų transaminazių aktyvumu, todėl svarstant aktyvia kepenų liga ar kepenų funkcijos sutrikimu sergančių ligonių gydymą, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### *Toksinis poveikis kepenims*

Gydant RoActemra yra dažnai pastebėtas trumpalaikis arba protarpinis nedidelis ir vidutinio laipsnio kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kartu su RoActemra vartojant potencialiai hepatotoksiškų vaistų (pvz., MTX) pastebėta, kad toks poveikis pasitaiko dažniau. Būtina apsvaistyti, ar nevertėtų atlikti kitų kepenų funkcijos tyrimų, įskaitant bilirubino koncentracijos nustatymą, kai kliniškai svarbu.

Vartojant RoActemra yra pastebėta sunki vaisto sukelta kepenų pažeida, įskaitant ūminį kepenų nepakankamumą, hepatitą ir gelta (žr. 4.8 skyrių). Sunki kepenų pažeida pasireiškė nuo RoActemra gydymo pradžios praėjus nuo 2 savaičių iki daugiau nei 5 metų. Pastebėta kepenų nepakankamumo atvejų, dėl kurių kepenis reikėjo persodinti. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus kepenų pažeidos požymiams ar simptomams jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Svarstant, ar pradėti gydyti RoActemra preparatu pacientus, kurių ALT ar AST kiekis daugiau kaip 1,5 karto didesnis už VNR, reikia būti atsargiems. Ligonių, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas yra daugiau kaip 5 kartus didesnis už VNR, gydyti vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

RA, pJIA ar sJIA sergantiems pacientams per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ALT ir AST kiekį reikia tikrinti kas 4 – 8 savaites, paskui – kas 12 savaičių. Apie rekomenduojamus pakeitimus, įskaitant gydymo RoActemra nutraukimą, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumą žr. 4.2 skyriuje. ALT ar AST kiekiui padidėjus daugiau kaip 3–5 kartus už VNR, jei tai patvirtinta kartotiniu tyrimu, gydymą RoActemra reikia nutraukti.

### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

Gydant tocilizumabu po 8 mg/kg kartu su MTX, sumažėjo neutrofilų ir trombocitų kiekis (žr. 4.8 skyrių). Ligoniams, anksčiau gydytiems NNF antagonistu, gali būti didesnis neutropenijos pavojus.

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau RoActemra negydytų pacientų, kurių ANS yra mažesnis kaip  $2 \times 10^9/l$ . Svarstant, ar pradėti gydyti RoActemra ligonius, kurių trombocitų skaičius yra sumažėjęs (t. y., trombocitų skaičius mažesnis kaip  $100 \times 10^3/\mu l$ ), reikia būti atsargiems. Ligonių, kurių ANS yra  $< 0,5 \times 10^9/l$  arba trombocitų skaičius  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , toliau gydyti nerekomenduojama.

Sunki neutropenija gali būti susijusi su padidėjusia sunkių infekcinių ligų rizika, nors iki šiol su RoActemra vykdytų klinikinių tyrimų metu nebuvo aiškaus ryšio tarp sumažėjusio neutrofilų skaičiaus ir sunkių infekcinių ligų išsivystymo atvejų.

RA arba GLA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti nuo 4 iki 8 savaitės nuo gydymo pradžios, paskui – pagal įprastinę klinikinę praktiką. Dozių keitimo rekomendacijas, atsižvelgiant į ANS ir trombocitų skaičių, žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilų ir trombocitų skaičių sJIA ar pJIA sergančių pacientų kraujyje reikia stebėti antrosios injekcijos švirkštimo dieną ir po to, laikantis geros klinikinės praktikos gairių (žr. 4.2 skyrių).

### *Lipidų rodmenys*

Gydant ligonius RoActemra, pastebėtas lipidų rodmenų padidėjimas, įskaitant bendrąjį cholesterolį, mažo tankio lipoproteinus (MTL), didelio tankio lipoproteinus (DTL) ir trigliceridus (žr. 4.8 skyrių). Daugumai ligonių aterogeninių rodmenų nepadaugėjo, o bendrojo cholesterolio padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistais.

Praėjus 4 – 8 savaitėms po gydymo RoActemra pradžios, visiems pacientams reikia patikrinti lipidų koncentraciją. Pacientus reikia gydyti pagal vietines klinikines hiperlipidemijos gydymo rekomendacijas.

### *Nervų sistemos sutrikimai*

Gydytojai turi budriai stebėti, ar neatsiranda simptomų, galinčių rodyti naujai prasidedančius centrinės sistemos sutrikimus, susijusius su demielinizacija. Ar RoActemra gali sukelti demielinizaciją centrinėje nervų sistemoje, kol kas nežinoma.

### *Piktybiniai navikai*

RA sergantiems ligoniams yra didesnis pavojus susirgti piktybiniais navikais. Imuninės sistemos atsaką keičiantys vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų pavojų.

### *Vakcinacija*

Gydant RoActemra, gyvosiomis ir gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis neturėtų būti skiepijama, nes klinikinis saugumas nenustatytas. Atsitiktinių imčių atviro klinikinio tyrimo metu RA sirgę suaugę pacientai, gydyti RoActemra ir MTX, gebėjo įgyti veiksmingą imuninį atsaką tiek į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, tiek ir į stabligės anatoksiną vakciną: šis atsakas buvo panašus į vien tik MTX vartojusių pacientų atsaką. Rekomenduojama, kad visi, bet ypač vaikai ar senyvi pacientai prieš pradėdami gydyti RoActemra būtų paskiepyti visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis, atsižvelgiant į šiuolaikines imunizacijos rekomendacijas. Laikotarpis tarp skiepijimo gyvosiomis vakcinomis ir gydymo RoActemra pradžios turi atitikti šiuolaikines vakcinacijos rekomendacijas dėl imuninę sistemą slopinančių preparatų vartojimo.

### *Širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika*

RA sergantiems asmenims būna padidėjęs širdies ir kraujagyslių sutrikimų pavojus, todėl imantis įprastinių sveikatos priežiūros priemonių, šiuos rizikos veiksnius (pvz., hipertenziją, hiperlipidemiją) reikia šalinti.

### *Derinimas su NNF antagonistais*

Nėra jokios RoActemra vartojimo su NNF antagonistais ar kitais biologiniais preparatais RA sergantiems pacientams gydyti patirties. RoActemra vartoti su kitais biologiniais preparatais nerekomenduojama.

### *GLA*

Ūminių ligos atkryčių gydymui RoActemra monoterapijos skirti negalima, kadangi veiksmingumas tokiam atvejui nenustatytas. Gliukokortikoidai turi būti skiriami gydytojo sprendimu ir vadovaujantis medicinos praktikos gairėmis.

### *sJIA*

Makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS) yra pavojų gyvybei keliantis sutrikimas, galintis pasireikšti sJIA sergantiems pacientams. Su aktyvų MAS epizodą patiriančiais pacientais RoActemra klinikinių tyrimų metu netirtas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Vienkartinės 10 mg/kg RoActemra dozės vartojimas kartu su 10–25 mg MTX kartą per savaitę klinikai reikšmingo poveikio MTX ekspozicijai neturėjo.

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, jokio MTX, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ar kortikosteroidų poveikio RoActemra klirensui RA sergančių pacientų organizme nenustatyta. Kumuliacinės kortikosterodo dozės poveikio RoActemra ekspozicijai GLA sergančių pacientų organizme nepastebėta.

Citokinai, pavyzdžiui, IL-6, slopina kepenų CYP450 fermentų ekspresiją, tai skatina lėtinį uždegimą. Todėl pradėjus gydyti stipriais citokinus slopinančiais vaistais, pavyzdžiui, RoActemra, CYP450 ekspresija gali atsinaujinti.

*In vitro* tyrimų žmogaus hepatocitų kultūroje duomenys rodo, kad IL-6 mažina CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 fermentų ekspresiją. RoActemra šių fermentų ekspresiją normalizuoja.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo RA sergantys pacientai, metu paskyrus vienkartinę tocilizumabo dozę, po vienos savaitės simvastatino (CYP3A4 substrato) koncentracija sumažėjo 57 % ir tapo panašia ar nedaug didesne už simvastatino koncentraciją sveikiems savanoriams.

Pradedant ar baigiant gydyti tocilizumabu pacientus, vartojančius vaistinių preparatų, kurie yra ividividualiai priderinti ir yra metabolizuojami CYP450 3A4, 1A2 ar 2C9 (pvz., metilprednizolono, deksametazono [nepamirštant geriamųjų gliukokortikoidų nutraukimo sindromo galimybes], atorvastatino, kalcio kanalų blokatorių, teofilino, varfarinos, fenprokumono, fenitoino, ciklosporino ar benzodiazepinų), reikia atidžiai stebėti, nes gydomajam poveikiui palaikyti gali tekti didinti dozes. Kadangi tocilizumabo pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) yra palyginti ilgas, jo poveikis CYP450 fermentų aktyvumui gali išlikti keletą savaičių po gydymo nutraukimo.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius.

##### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie RoActemra vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad didelė dozė sukelia padidėjusį savaiminių persileidimų, gemalo ar vaisiaus žūties pavojų (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

RoActemra nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Ar tocilizumabas prasiskverbia į moters pieną, nežinoma. RoActemra išsiskyrimas į gyvūnų patelių pieną netirtas. Sprendžiant tęsti ar nutraukti žindymą ar tęsti ar nutraukti gydymą RoActemra preparatu, reikia atsižvelgti į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo RoActemra preparatu naudą moteriai.

##### Vaisingumas

Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys RoActemra poveikio vaisingumui nerodo.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

RoActemra gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai (žr. 4.8 skyrių apie svaigulį).

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Saugumo pobūdis yra nustatytas remiantis 4510 RoActemra klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų duomenimis; dauguma šių pacientų dalyvavo suaugusiųjų RA klinikiniuose tyrimuose (n = 4009), likusieji – GLA (n = 149), pJIA (n = 240) ir sJIA (n = 112) klinikiniuose tyrimuose. Saugumo pobūdis skiriant RoActemra pagal visas šias indikacijas išlieka panašus ir nediferencijuojamas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, hipertenzija ir ALT koncentracijos padidėjimas.

Sunkiausios NRV buvo sunkios infekcinės ligos, divertikulito komplikacijos ir padidėjusio jautrumo reakcijos.



Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų į vaistą sąrašas

Klinikinių tyrimų ir (arba) RoActemra vartojimo po vaisto pateikimo į rinką metu gautuose spontaniškuose pranešimuose, literatūroje aprašytuose atvejuose bei neintervencinių tyrimų programų metu pastebėtos NRV yra išvardintos I lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekviena NRV yra priskirta tam tikrai dažnio kategorijai, apibūdinamai taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai reti ( $< 1/10\,000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

*I lentelė. NRV, pasireiškusių RoActemra gydytiems pacientams, sąrašas*

MedDRA Organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	Celiulitas, pneumonija, burnos paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė	Divertikulitas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija (mirtina) <sup>1, 2, 3</sup>
Endokrininiai sutrikimai			Hipotirozė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipercholesterolemija*		Hipertrigliceridemija	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys		
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, dusulys		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, burnos išopėjimas, gastritas	Stomatitas, skrandžio opa	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Vaisto sukelta kepenų pažeida, hepatitas, gelta Labai reti: kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas <sup>3</sup>
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų akmenligė	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija (IVR)	Periferinė edema, padidėjusio jautrumo reakcija		

MedDRA Organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Tyrimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kūno svorio padidėjimas, bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas*		

\* įskaičiuoti padidėjimų atvejai, nustatyti įprastos laboratorinės stebėsenos metu (žiūrėkite aprašymą žemiau)

<sup>1</sup> žr. 4.3 skyrių.

<sup>2</sup> žr. 4.4 skyrių.

<sup>3</sup> ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta poregistracinės stebėsenos metu, tačiau kontroliuotų klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta. Ši dažnio kategorija buvo apytikriai apskaičiuota kaip viršutinė 95 % pasikliautinio intervalo riba, apskaičiuota remiantis bendru pacientų, gydytų tocilizumabu klinikinių tyrimų metu, skaičiumi.

### Vartojimas po oda

#### **RA**

Po oda leidžiamo RoActemra saugumas RA sergantiems pacientams buvo tirtas dvigubai koduoto, kontroliuoto, daugiacentrio SC-I klinikinio tyrimo metu. SC-I tyrimas buvo ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas kartą per savaitę vartojamos 162 mg RoActemra dozės veiksmingumas ir saugumas, lyginant su 8 mg/kg kūno svorio intraveninio RoActemra poveikiu, 1 262 RA sergantiems pacientams. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne biologiniais LMVNR. Nustatytas po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas ir imunogeniškumas buvo panašūs į žinomus intraveninio RoActemra saugumo duomenis; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujamų reakcijų nepastebėta (žr. 1 lentelę). Po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusiems pacientams pastebėta dažnesnių injekcijos vietos reakcijų, lyginant su gavusiais placebo poodines injekcijas pacientais intraveninio vaistinio preparato grupėje.

#### *Injekcijos vietos reakcijos*

Per 6 mėnesių trukmės kontroliuojamąjį SC-I tyrimo laikotarpį injekcijos vietos reakcijų pasireiškė, atitinkamai, 10,1 % (64 atvejai iš 631) ir 2,4 % (15 atvejų iš 631) dažniu po oda leidžiamo RoActemra ir po oda leidžiamo placebo (intraveninio vaistinio preparato grupėje) kartą per savaitę vartojusiems pacientams. Šios injekcijos vietos reakcijos (įskaitant eritemą, niežėjimą, skausmą ir hematomą) buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dauguma šių reakcijų praėjo savaime neskiriant jokio gydymo ir nė dėl vienos iš jų neprireikė nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimo.

#### *Imunogeniškumas*

SC-I tyrimo 6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo laikotarpio metu iš viso 625 pacientams, vartojusiems RoActemra (po 162 mg vieną kartą per savaitę,) buvo tiriami antikūnai prieš RoActemra. Penkiems (0,8 %) pacientams nustatyta antikūnų prieš RoActemra; iš jų visiems nustatyta neutralizuojančiųjų antikūnų prieš RoActemra. Vienam (0,2 %) pacientui nustatytas IgE antikūnų izotipas.

SC-II tyrimo 6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo laikotarpio metu iš viso 434 pacientams, vartojusiems RoActemra (po 162 mg kas antrą savaitę), buvo tiriami antikūnai prieš RoActemra. Septyniems (1,6 %) pacientams nustatyta antikūnų prieš RoActemra; šešiams iš jų (1,4 %) nustatyta neutralizuojančiųjų antikūnų prieš RoActemra. Keturiems (0,9 %) pacientams nustatytas IgE antikūnų izotipas.

Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo nepastebėta.

### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

#### *Neutrofilai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius nustatytas 2,9 % pacientų, vartojusių po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę.

Aiškaus ryšio tarp mažesnio kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius ir sunkių infekcijų pasireiškimo nenustatyta.

#### *Trombocitai*

6 mėnesių trukmės RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, nė vienam iš po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų nenustatyta  $50 \times 10^3 / \mu l$  ar mažesnio trombocitų skaičiaus.

#### *Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas, atitinkamai, 6,5 % ir 1,4 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų.

#### *Lipidų rodmenys*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, 19 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), o 9 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl).

### **sJIA (SC)**

Po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 51 sJIA sirgusį vaiką (nuo 1 iki 17 metų amžiaus). Apibendrinant, nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios sJIA sirgusiems pacientams buvo tokios pačios kaip ir pasireiškusios RA sirgusiems pacientams (žr. anksčiau poskyrį "Nepageidaujamas poveikis").

#### *Infekcinės ligos*

Infekcinių ligų dažnis sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems po oda vartojama RoActemra farmacine forma, buvo panašus kaip ir sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems į veną vartojama RoActemra farmacine forma.

#### *Injekcijos vietos reakcijos (IVR)*

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikiniame tyrime (WA28118) iš viso 41,2 % (21 iš 51) sJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą RoActemra. Dažniausios IVR buvo eritema, niežėjimas, skausmas ir patinimas injekcijos vietoje. Dauguma pastebėtų IVR buvo 1-ojo laipsnio reiškiniai, visais atvejais IVR buvo nesunkios, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozę.

#### *Imunogeniškumas*

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikiniame tyrime (WA28118) 46 iš 51 (90,2 %) paciento, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo atliktas antikūnų prieš tocilizumabą tyrimas, buvo atliktas bent vienas tyrimas po pradinio tyrimo. Nė vieno paciento organizme antikūnų prieš tocilizumabą nesudarė.

#### *Laboratorinių tyrimų nuokrypiai*

52 savaitių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu neutrofilų skaičius iki mažesnio kaip  $1 \times 10^9 / l$  sumažėjo 23,5 % pacientų, gydytų po oda vartojama RoActemra farmacine forma. 2 % pacientų, gydytų po oda vartojama RoActemra farmacine forma, trombocitų skaičius sumažėjo iki mažesnio kaip  $100 \times 10^3 / \mu l$ . Po oda vartojama RoActemra farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  padidėjo, atitinkamai, 9,8 % ir 4,0 % pacientų.

### *Lipidų rodmenys*

52 savaičių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 130$  mg/dl nustatytas 23,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 200$  mg/dl nustatytas 35,4 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

### **pJIA (SC)**

Be to, po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 52 pJIA sirgusius vaikus. Bendroji pacientų ekspozicija RoActemra pJIA sirgusių pacientų visos ekspozicijos populiacijoje buvo 184,4 pacientų - metų į veną vartojamos farmacinės formos grupėje ir 50,4 pacientų - metų po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos grupėje. Apibendrinant, saugumo savybės, nustatytos tiriant pJIA sirgusius pacientus, atitiko žinomus RoActemra saugumo duomenis, išskyrus IVR (žr. 1 lentelę). pJIA sirgusiems pacientams IVR pasireiškė dažniau, po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos, lyginant su suaugusiais RA sirgusiais pacientais.

### *Infekcinės ligos*

Po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos klinikiniam tyrime infekcinių ligų dažnis pJIA sirgusiems ir po oda vartojama RoActemra gydytiems pacientams buvo panašus, lyginant su pJIA sirgusiais ir į veną vartojama RoActemra gydytais pacientais.

### *Injekcijos vietos reakcijos*

Iš viso 28,8 % (15 iš 52) pJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą RoActemra. Šios IVR pasireiškė 44 % pacientų, svėrusių  $\geq 30$  kg, lyginant su 14,8 % pacientų, svėrusių mažiau nei 30 kg. Dažniausios IVR buvo injekcijos vietos raudonė (eritema), patinimas, hematoma, skausmas ir niežėjimas. Visos pastebėtos IVR buvo nesunkūs 1-ojo laipsnio reiškiniai, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozę.

### *Imunogeniškumas*

Po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos klinikiniam tyrime 5,8 % (3 iš 52) pacientų organizme susidarė neutralizuojantieji antikūnai prieš tocilizumabą, tačiau tai sunkių ar kliniškai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų nesukėlė. Iš šių 3 pacientų 1 pacientas iš šio klinikinio tyrimo buvo pašalintas. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujama reiškinų nestebėta.

### *Laboratorinių tyrimų nuokrypiai*

Atliekant įprastą laboratorinę visos ekspozicijos RoActemra populiacijos stebėseną nustatyta, kad 15,4 % pacientų, gydytų po oda vartojama RoActemra farmacine forma, neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažesnio nei  $1 \times 10^9 / l$ . Po oda vartojama RoActemra farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas  $\geq 3 \times$  VNR padidėjo, atitinkamai, 9,6 % ir 3,8 % pacientų. Nė vienam pacientui, gydytam po oda vartojama RoActemra, trombocitų skaičius nesumažėjo iki  $< 50 \times 10^3 / \mu l$ .

### *Lipidų parametrai*

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 130$  mg/dl nustatytas 14,3 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 200$  mg/dL nustatytas 12,8 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

### **GLA (SC)**

Po oda leidžiamo RoActemra saugumas yra tirtas vieno III fazės klinikinio tyrimo (WA28119) metu, kuriame dalyvavo 251 GLA sergantis pacientas. Šio klinikinio tyrimo 12 mėnesių trukmės dvigubai koduotos ir placebo kontroliuotos fazės metu bendra pacientų - metų trukmė visuose RoActemra gydytose populiacijose buvo 138,5 pacientų - metų. Bendrieji saugumo duomenys, stebėti RoActemra gydymo grupėse, atitiko žinomus RoActemra saugumo duomenis (žr. 1 lentelę).

### *Infekcijos*

Infekcijos ar sunkios infekcijos reiškinų dažnis tarp RoActemra vieną kartą per savaitę gydymo grupių buvo subalansuotas (200,2 / 9,7 reiškinio 100 pacientų - metų), lyginant su placebo ir plius

26 savaičių trukmės gydymo prednizonu mažinamomis dozėmis deriniu (156,0 / 4,2 reiškinio 100 pacientų - metų) ir placebo derinyje su 52 savaičių trukmės gydymu prednizonu mažinamomis dozėmis (210,2 / 12,5 reiškinio 100 pacientų - metų).

#### *Injekcijos vietos reakcijos*

Po oda leidžiamo RoActemra vieną kartą per savaitę vartojusiųjų grupėje iš viso 6 % (6 atvejai iš 100) pacientų nustatyta injekcijos vietos reakcijų. Sunkių injekcijos vietos reakcijų ar tokių, dėl kurių reikėtų nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, nenustatyta.

#### *Imunogeniškumas*

Vienam pacientui RoActemra vieną kartą per savaitę gydymo grupėje (1,1 %; 1 iš 95) nustatyta neutralizuojančių antikūnų prieš RoActemra, tačiau tai nebuvo IgE antikūnų izotipas. Šiam pacientui padidėjusio jautrumo ar injekcijos vietos reakcijų nepasireiškė.

#### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

##### *Neutrofilai*

12 mėnesių trukmės kontroliuoto RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius nustatytas 4 % RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupės pacientų. To nebuvo stebėta nė vienoje placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje.

##### *Trombocitai*

12 mėnesių trukmės RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, vienam RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje vienam (1%, 1 iš 100) pacientui nustatytas vienas praeinantis trombocitų skaičiaus sumažėjimo mažiau kaip  $100 \times 10^3 / \mu l$  atvejis, nesusijęs su kraujavimu. Trombocitų skaičiaus sumažėjimo iki mažiau kaip  $100 \times 10^3 / \mu l$  atvejų nė vienoje placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje nestebėta.

##### *Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas*

12 mėnesių trukmės kontroliuoto RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas 3 % pacientų, lyginant su 2 % gydymo placebo su 52 savaičių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupės pacientų, o gydymo placebo su 26 savaičių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupėje tokių atvejų nebuvo.

##### *Lipidų rodmenys*

12 mėnesių trukmės kontroliuoto RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje 34 % pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), o 15 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl).

##### *Vartojimas į veną*

#### **RA**

RoActemra saugumas buvo tirtas penkių III fazės, dvigubai koduotų kontroliuotų klinikinių tyrimų ir šių tyrimų tęstinių laikotarpių metu.

*Visa kontrolinė* populiacija apima visus pacientus, dalyvavusius kiekvieno pagrindinio tyrimo dvigubai koduotose fazėse nuo randomizacijos iki arba pirmojo gydymo režimo pokyčio, arba iki dvejų metų. Keturių iš šių tyrimų kontrolės laikotarpio trukmė buvo 6 mėnesiai, o vieno tyrimo – iki 2 metų. Dvigubai koduotų kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 774 pacientai buvo gydyti RoActemra 4 mg/kg doze derinyje su MTX, 1 870 pacientų – tocilizumabo 8 mg/kg doze derinyje su MTX ar kitais LMVNR, o 288 pacientai – vien tik tocilizumabo 8 mg/kg doze.

*Visa ekspozicijos* populiacija apima visus pacientus, kurie yra gavę bent vieną RoActemra dozę arba dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio, arba šių tyrimų atvirojo tęstinio laikotarpio metu. Iš 4 009 šios populiacijos pacientų, 3 577 buvo gydyti mažiausiai 6 mėnesius, 3 296 – mažiausiai vienerius metus, 2 806 – mažiausiai 2 metus, o 1 222 – 3 metus.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Infekcinės ligos*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, visų infekcijų, apie kurias gauta pranešimų gydant RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, dažnis buvo 127 atvejai iš 100 pacientų metų, palyginti su 112 atvejų iš 100 pacientų metų placebo ir LMVNR grupėje. Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, gydant RoActemra bendrasis infekcinių ligų dažnis buvo 108 atvejai 100 pacientų ekspozicijos metų.

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis gydant RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR buvo 5,3 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, palyginti su 3,9 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų placebo ir LMVNR grupėje. Monoterapijos tyrimo duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis RoActemra grupėje buvo 3,6 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, o MTX grupėje – 1,5 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų.

Visos ekspozicijos populiacijoje bendrasis sunkių infekcijų dažnis buvo 4,7 atvejo 100 pacientų metų. Pastebėtos sunkios infekcinės ligos, kai kurios lėmusios pacientų mirtį, buvo pneumonija, celiulitas, juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*), gastroenteritas, divertikulitas, sepsis ir bakterinis artritas. Be to, gauta pranešimų ir oportunistinių infekcijų atvejus..

### *Intersticinė plaučių liga*

Susilpnėjusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Buvo gauta pranešimų esant vaistiniam preparatui rinkoje apie intersticinę plaučių ligą (taip pat pneumonitą ir plaučių fibrozę), kai kurios jų baigėsi mirtimi.

### *Virškinimo trakto perforacija*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu gydant RoActemra, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,26 atvejo 100 pacientų metų. Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,28 atvejo 100 pacientų metų. Gydant RoActemra, virškinimo trakto perforacijų atvejai pirmiausia buvo pranešami kaip divertikulito komplikacijos, įskaitant išplitusį pūlinį peritonitą, apatinės virškinimo trakto dalies perforaciją, fistulę ir abscesą.

### *Reakcijos į infuziją*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, nepageidaujamų reiškinių, susijusių su infuzija (reiškinių, atsiradusių infuzijos metu arba 24 valandų laikotarpiu po jos), pastebėta 6,9 % pacientų tocilizumabo po 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje ir 5,1 % pacientų placebo ir LMVNR grupėje. Reiškiniai, pastebėti infuzijos metu, buvo pirminės hipertenzijos atvejai; reiškiniai, pastebėti 24 valandų laikotarpiu po infuzijos pabaigos, buvo galvos skausmas ir odos reakcijos (bėrimas, dilgėlinė). Šie reiškiniai gydymo vaistiniu preparatu neribojo.

Anafilaksinių reakcijų (iš viso pasireiškusių 6 iš 3778 pacientų, t. y., 0,2 %) dažnis buvo keliskart didesnis gydant 4 mg/kg doze negu gydant 8 mg/kg doze. Kliniškai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, iš viso užregistruota 13 iš 3778 pacientų (0,3 %), gydytų RoActemra kontroliuojamųjų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu. Šios reakcijos dažniausiai pastebėtos atliekant antrąją–penktąją RoActemra infuziją (žr. 4.4 skyrių). Po vaistinio preparato registracijos pranešta apie mirtį lėmusios anafilaksijos atvejį intraveninio RoActemra vartojimo metu (žr. 4.4 skyrių).

### *Imunogeniškumas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu iš viso 2 876 ligoniams atliktas testas antikūnams prieš RoActemra nustatyti. Iš 46 (1,6 %) ligonių, kuriems atsirado antikūnų prieš RoActemra, šešiams pasireiškė mediciniškai reikšminga padidėjusio jautrumo reakcija; penkiems iš jų dėl jos reikėjo visiškai nutraukti gydymą. 30 ligonių (1,1 %) atsirado neutralizuojančiųjų antikūnų.

### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

#### *Neutrofilai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius nustatytas 3,4 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 0,1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Maždaug pusei pacientų, kurių ANS tapo <  $1 \times 10^9/l$ , tai įvyko per 8 savaites nuo gydymo pradžios. Sumažėjimas žemiau  $0,5 \times 10^9/l$  užregistruotas 0,3 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR. Gauta pranešimų apie infekcinių ligų, esant neutropenijai, atvejus.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, neutrofilų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

#### *Trombocitai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip  $100 \times 10^3/\mu l$  trombocitų skaičius nustatytas 1,7 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, trombocitų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Vaistui jau esant rinkoje labai retai gauta pranešimų apie pancitopenijos atvejus.

#### *Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, laikinas ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR pastebėtas 2,1 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg, ir 4,9 % pacientų, gydytų MTX, taip pat 6,5 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir 1,5 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR.

Prie RoActemra monoterapijos pridėjus potencialiai hepatotoksiškų vaistų (pvz., MTX), šių fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų padažnėjo. ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 5 kartus virš VNR pastebėtas 0,7 % pacientų, gydytų vien RoActemra, ir 1,4 % pacientų, gydytų RoActemra kartu su LMVNR; daugumai jų gydymas tocilizumabu buvo visiškai nutrauktas. Dvigubai koduoto, kontroliuojamo tyrimo laikotarpio metu netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimo virš viršutinės normos ribos, matuojant ją kaip įprastą laboratorinį parametą, dažnis pacientams, gydytiems 8 mg/kg kūno svorio RoActemra doze ir kartu LMVNR, buvo 6,2 %. Netiesioginio bilirubino koncentracija nuo 1 iki 2 kartų viršijo VNR iš viso 5,8 % pacientų, o 0,4 % pacientų šis padidėjimas VNR viršijo daugiau kaip 2 kartus.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

#### *Lipidų rodmenys*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų laikotarpiu dažnai gauta pranešimų apie lipidų, pavyzdžiui, bendrojo cholesterolio, trigliceridų, MTL cholesterolio ir (arba) DTL cholesterolio, kiekio padidėjimą. Įprastos laboratorinės stebėsenos metu nustatyta, kad maždaug 24 % pacientų, gydytų RoActemra klinikinių tyrimų metu, pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio kiekio padidėjimas  $\geq 6,2$  mmol/l, o 15 % – ilgalaikis MTL padaugėjimas iki  $\geq 4,1$  mmol/l. Lipidų padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistais.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, lipidų rodiklių padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

### *Piktybiniai navikai*

Galimam piktybinių navikų padažnėjimui po gydymo RoActemra įvertinti klinikinių duomenų nepakanka. Šiuo metu atliekamas ilgalaikio saugumo įvertinimas.

### *Odos reakcijos*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje, retai pasitaikė *Stevens – Johnson* sindromas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Apie RoActemra perdozavimą duomenų turima nedaug. Gautas vienas pranešimas apie atsitiktinį perdozavimą, kai daugine mieloma sergantis pacientas gavo vienkartinę 40 mg/kg dozę į veną. Jokių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta.

Sveikiems savanoriams, kurie gavo vienkartinę dozę, siekiančią 28 mg/kg, jokių sunkių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta, nors pasitaikė neutropenija, dėl kurios reikėjo riboti dozę.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai; ATC kodas – L04AC07.

#### Veikimo mechanizmas

Tocilizumabas specififiškai jungiasi tiek prie tirpių, tiek prie susijungusių su membrana IL-6 receptorių (sIL-6R ir mIL-6R). Nustatyta, kad tocilizumabas slopina signalo perdavimą per sIL-6R ir mIL-6R. IL-6 yra pleotropinis uždegimą palaikantis citokinas, kurį gamina įvairios ląstelės, įskaitant T ir B ląsteles, monocitus ir fibroblastus. IL-6 dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, pavyzdžiui, T ląstelių aktyvime, imunoglobulinų sekrecijos skatinime, kepenų ūminės fazės baltymų sintezės skatinime ir kraujodaros skatinime. IL-6 dalyvauja ligų patogenezėje, įskaitant uždegimų pasireiškiančias ligas, osteoporozę ir navikus.

#### Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių RoActemra tyrimų metu buvo stebėtas greitas CRB, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG), serumo amiloido A (SAA) ir fibrinogeno kiekio sumažėjimas. Gydymas RoActemra buvo susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, neišeinančiu iš normalių ribų; tai sutinka su poveikiu ūminės fazės reaktantams. Pastebėtas hemoglobino kiekio padaugėjimas; tai įvyksta dėl to, kad RoActemra mažina IL-6 skatinamąjį poveikį hepcidino gamybai, dėl to padidėja geležies prieinamumas. RoActemra gydytiems ligoniams CRB sumažėjimas iki normalių ribų pastebėtas jau po dviejų savaičių, šis sumažėjimas išlieka, kol gydoma.

GLA klinikinio tyrimo WA28119 metu buvo stebėtas panašiai greitas CRB ir ENG mažėjimas, kartu šiek tiek didėjant vidutinei hemoglobino koncentracijai eritrocite. Sveikiems savanoriams skiriant nuo 2 mg/kg iki 28 mg/kg kūno svorio intraveninio RoActemra ir nuo 81 mg iki 162 mg poodinio RoActemra dozes, absoliutus neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažiausių reikšmių praėjus 2-5 dienoms nuo vaisto vartojimo. Vėliau neutrofilų skaičius atsistatė iki pradinių reikšmių, atsistatymas priklausė nuo vartotos dozės.

Sergantiems pacientams neutrofilų skaičiaus kitimo pobūdis po RoActemra vartojimo buvo panašus kaip ir sveikiems tiriamiesiems (žr. 4.8 skyrių).



## Vartojimas po oda

### RA

#### Klinikinis veiksmingumas

Po oda leidžiamo RoActemra veiksmingumas lengvinant RA požymius ir simptomus bei sukeltiant radiologinį atsaką buvo įvertintas atlikus du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, kontroliuojamuosius, daugiacentrius tyrimus. Į I tyrimą (SC-I) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 4 skausmingi ir 4 patinę sąnariai. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne biologiniais LMVNR. Į II tyrimą (SC-II) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai.

Pakeitus vaistinio preparato vartojimą iš 8 mg/kg kūno svorio intraveninės dozės kartą kas 4 savaites į 162 mg po odinę dozę kartą per savaitę, pasikeis vaistinio preparato ekspozicija. Šis pokytis priklausys nuo paciento kūno svorio (bus didesnis mažo kūno svorio pacientams ir mažesnis didelio kūno svorio pacientams), tačiau klinikinis atsakas yra panašus į nustatytąjį intraveniniu vaistiniu preparatu gydytiems pacientams.

#### Klinikinis atsakas

SC-I tyrimo metu buvo vertinamas poveikis vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantiems pacientams, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. SC-I tyrimo metu 1 262 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg RoActemra dozė po oda kartą per savaitę, arba 8 mg/kg kūno svorio RoActemra dozė į veną kas keturias savaites, kartu su ne biologiniais LMVNR. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas ARK20 atsakas, dalies skirtumas. SC-I tyrimo rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. ARK atsakai, nustatyti SC-I tyrimo metu po 24 savaičių (procentinė pacientų dalis)

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ po oda 162 mg kartą per savaitę + LMVNR N = 558	TCZ į veną 8 mg/kg + LMVNR N = 537
ARK20 po 24 sav.	69,4 %	73,4 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ARK50 po 24 sav.	47,0 %	48,6 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ARK70 po 24 sav.	24,0 %	27,9 %
Svorinis skirtumas (95 % PI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumabas

a = Protokolo reikalavimus atitinkanti populiacija

SC-I tyrimo metu pacientams nustatytas vidutinis Ligos aktyvumo balas (LAB28) prieš pradėdant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,6 ir 6,7 po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių abejose tiriamosiose grupėse nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,5 nuo pradinių reikšmių (vidutinis pagerėjimas); panašiai daliai pacientų pasiekta LAB28 klinikinė remisija (LAB28 < 2,6) po oda leidžiamo (38,4 %) ir į veną leidžiamo preparato (36,9 %) vartojusiųjų grupėse.

#### *Radiologinis atsakas*

Rentgenologinis atsakas skiriant po oda leidžiamo RoActemra buvo įvertintas atlikus dvigubai koduotą, kontroliuojamąjį, daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo aktyviu RA sergantys pacientai (SC-II tyrimas). Į SC-II tyrimą buvo įtraukiami vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantys

pacientai, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. Į tyrimą buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai. SC-II tyrimo metu 656 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg RoActemra dozė po oda kas antrą savaitę, arba placebo, derinant su ne biologiniais LMVNR.

SC-II tyrimo metu struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas radiologiškai ir išreiškiamas van der Heijde modifikuoto vidutinio bendrojo Sharp balo (mTSS) pokyčiu nuo pradinių reikšmių. Po 24 savaičių nustatytas struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas, o po oda leidžiamo RoActemra vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis radiologinis progresavimas, lyginant su placebo grupe (vidutinis mTSS 0,62, lyginant su 1,23;  $p = 0,0149$  (*van Elteren*)). Šie rezultatai panašūs į gautuosius pacientams, kurie vartojo į veną leidžiamo RoActemra.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių ARK20 atsakas nustatytas 60,9 % po oda leidžiamo RoActemra kas antrą savaitę vartojusių pacientų, ARK50 atsakas 39,8 % pacientų ir ARK70 atsakas 19,7 % pacientų, palyginus su placebo grupe, kurioje ARK20 atsakas nustatytas 31,5 % pacientų, ARK50 atsakas 12,3 % pacientų ir ARK70 5,0 % pacientų. Pacientams nustatytas vidutinis LAB28 rodiklis prieš pradėdant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,7 ir 6,6 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir placebo vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,1 nuo pradinių reikšmių po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje, lyginant su 1,7 sumažėjimu placebo grupėje; o LAB28 < 2,6 nustatytas 32,0 % po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusių pacientų ir 4,0 % placebo grupės pacientų.

#### *Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe*

SC-I tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,6 abejuose po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse. Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių  $\geq 0,3$  balo), dalis taip pat buvo panaši abejuose grupėse (65,2 % po oda leidžiamo vaistinio preparato, lyginant su 67,4 % į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų pacientų), o svorinis šių pacientų dalių skirtumas buvo -2,3 % (95% PI -8,1, 3,4). Vertinant SF-36 skalę, vidutinis psichikos dalies įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės buvo 6,22 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir 6,54 į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse, o fizinės dalies įvertinimo balo pokytis taip pat buvo panašus, t.y., atitinkamai, 9,49 ir 9,65.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo reikšmingai didesnis po oda leidžiamo RoActemra kas antrą savaitę vartojusiems pacientams (0,4), lyginant su placebo grupe (0,3). Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių  $\geq 0,3$  balo), dalis po oda leidžiamo RoActemra kas antrą savaitę vartojusiųjų tarpe buvo didesnė (58 %), lyginant su placebo grupe (46,8 %). SF-36 skalės vidutiniai psichikos ir fizinės dalių įvertinimo balų pokyčiai buvo reikšmingai didesni po oda leidžiamo RoActemra vartojusiųjų grupėje (6,5 ir 5,3), lyginant su placebo grupe (3,8 ir 2,9).

### **sJIA pacientai (SC)**

#### **Klinikinis veiksmingumas**

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo RoActemra dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos - farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaičių trukmės atviras, daugiacentris FK - FD ir saugumo klinikinis tyrimas (WA28118) su sJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Į šį klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites RoActemra dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę (KM), kai  $\geq 30$  kg svėrusiems pacientams ( $n = 26$ ) buvo skiriama 162 mg RoActemra dozė kas savaitę (angl. QW), o mažiau kaip 30 kg svėrusiems pacientams ( $n = 25$ ) dozė buvo 162 mg RoActemra kas 10 dienų (angl. Q10D;  $n = 8$ ) arba kas dvi savaites (angl. Q2W;  $n = 17$ ). Iš šių 51

paciento 26 (51 %) buvo dar negydyti RoActemra, o 25 (49 %) RoActemra buvo vartoję į veną, o šio klinikinio tyrimo pradžioje RoActemra paskirta leisti po oda.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir  $\geq$  30 kg) pacientams po oda leidžiant RoActemra visi žvalgomieji veiksmingumo parametrai, tarp jų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmuo (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) -71, RoActemra anksčiau negydytiems pacientams pagerėjo, o pacientams, kuriems vietoje į veną leisto RoActemra paskirta jo leisti po oda, viso klinikinio tyrimo metu buvo palaikyti.

### **pJIA pacientai (SC)**

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo RoActemra dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos - farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaičių trukmės atviras, daugiacentris FK - FD ir saugumo tyrimas su pJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Į šį klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites tocilizumabo dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę (KM), kai  $\geq$  30 kg svėrusiems pacientams (n = 25) buvo skiriama 162 mg RoActemra dozė kas 2 savaites (ang. Q2W), o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams (n = 27) dozė buvo 162 mg RoActemra kas 3 savaites (angl. Q3W). Iš šių 52 pacientų 37 (71 %) buvo dar negydyti RoActemra, o 15 (29 %) RoActemra vartojo į veną ir šio klinikinio tyrimo pradžioje RoActemra paskirta leisti po oda.

Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg, leidžiant 162 mg dozę kas 3 savaites ir pacientams, kurių kūno masė  $\geq$  30 kg, leidžiant 162 mg dozę kas 2 savaites RoActemra sukėlė tokią FK ekspoziciją ir tokį FD poveikį, kurie palaiko veiksmingumo ir saugumo vertinamąsias baigtis, panašias į rezultatus, gautus tiriant pJIA sergantiems pacientams gydyti patvirtintus RoActemra dozavimo į veną režimus.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir  $\geq$  30 kg) pacientams po oda leidžiamas RoActemra pagerino RoActemra negydytų pacientų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmenis (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) -71 medianą, o pacientams, kurie vietoje į veną leisto RoActemra pradėjo jo leisti po oda, RoActemra vartojant viso klinikinio tyrimo metu JADAS-71 mediana buvo išlaikyta.

### **GLA (SC)**

#### **Klinikinis veiksmingumas**

Klinikinis tyrimas WA28119 buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas III fazės pranašumo tyrimas, skirtas įvertinti RoActemra veiksmingumą ir saugumą GLA sergantiems pacientams.

Du šimtai penkiasdešimt vienas (251) pacientas, sergantis naujai prasidėjusia ar atsinaujinusia GLA, buvo įtrauktas į šį tyrimą ir priskirtas vienai iš keturių gydymo grupių. Šį klinikinį tyrimą sudarė 52 savaičių trukmės koduotas laikotarpis (1-oji dalis) ir 104 savaičių trukmės atviras tęstinis tyrimas (2-oji dalis). Antrosios dalies tikslas buvo aprašyti ilgalaikį saugumą ir veiksmingumo palaikymą po 52 gydymo RoActemra savaičių, ištirti atkryčio dažnį, ilgesnio nei 52 savaitės RoActemra gydymo poreikį bei įgyti supratimą apie galimą RoActemra ilgalaikį steroidų tausojimo poveikį.

Du po oda leidžiamo RoActemra dozavimai (po 162 mg kas savaitę ir po 162 mg kas antrą savaitę) buvo palyginti su dviem skirtingomis placebo kontrolinėmis grupėmis, kurios buvo sudarytos atsitiktine tvarka suskirsčius tiriamuosius santykiu 2:1:1:1.

Visiems pacientams buvo taikyta foninė gliukokortikoidų (prednizono) terapija. Abiejose gydymo RoActemra grupėse ir vienoje iš placebo grupių po gydymo buvo skirtas iš anksto nustatytas 26 savaičių trukmės gydymas mažėjančiomis prednizolono dozėmis, tuo tarpu antrojoje placebo grupėje buvo skirtas iš anksto nustatytas 52 savaičių trukmės gydymas mažinančiomis prednizolono dozėmis, sudarytas taip, kad kuo labiau atitiktų įprastą praktiką.

Gydymo gliukokortikoidu trukmė atrankos laikotarpiu ir prieš paskiriant RoActemra (ar placebo) visose 4 gydymo grupėse buvo panaši (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Gydymo kortikosteroidu trukmė klinikinio tyrimo WA28119 atrankos laikotarpiu

	Placebo + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 50	Placebo + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 51	RoActemra 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 100	RoActemra 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 49
Trukmė (paromis)				
Vidurkis (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Maks.	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis, įvertinta skaičiuojant dalį pacientų, pasiekusių gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę gydant RoActemra su 26 savaičių trukmės prednizono mažinamomis dozėmis, lyginant su gydymu placebo derinyje su 26 savaičių gydymu prednizono mažinamomis dozėmis, buvo pasiekta (4 lentelė).

Be to, svarbiausia papildoma (antrinė) vertinamoji baigtis, paremta dalimi pacientų, pasiekusių ilgalaikę remisiją 52-ąją savaitę, lyginant gydymą tocilizumabu derinyje su prednizonu 26 savaites mažinamomis dozėmis su gydymu placebo derinyje su prednizonu 52 savaites mažinamomis dozėmis, taip pat buvo pasiekta (4 lentelė).

Nustatyta, kad norint pasiekti gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę, gydymo RoActemra poveikis buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo, palyginus gydymą RoActemra derinyje su 26 savaičių trukmės gydymu prednizono mažinamomis dozėmis su gydymu placebo derinyje su 26 savaičių trukmės prednizono mažinamomis dozėmis ir su gydymu placebo derinyje su 52 savaičių gydymu prednizono mažinamomis dozėmis.

Ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę pasiekusių pacientų procentinė dalis yra parodyta 4 lentelėje.

#### *Papildomos (antrinės) vertinamosios baigtys*

Laiko iki pirmojo GLA paūmėjimo įvertinimas parodė reikšmingai mažesnę paūmėjimo riziką vieną kartą per savaitę po oda leidžiamo RoActemra grupėje, lyginant su placebo derinyje su 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo grupėje bei placebo ir 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėje, o taip pat kas antrą savaitę po oda leidžiamo RoActemra grupėje, lyginant su placebo ir 26 savaičių gydymo prednizonu derinio grupėje (lyginama esant 0,01 reikšmingumo lygmeniui). Be to, nustatyta, kad po oda kas savaitę leidžiamas RoActemra kliniškai reikšmingai sumažino paūmėjimo riziką, lyginant su placebo ir 26 savaičių gydymo prednizonu deriniu pacientams, kurie į šį tyrimą buvo įtraukti dėl recidyvuojančio GLA, taip pat tiems, kuriems sirgo naujai prasidėjusia liga (4 lentelė).

#### *Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė*

Kumuliacinė prednizono dozė 52-ąją savaitę abiejose RoActemra dozės grupėse buvo reikšmingai mažesnė, lyginant su dviem placebo grupėmis (4 lentelė). Atskirai analizuotų pacientų, kuriems per pirmąsias 52 savaites prednizono buvo papildomai paskirta GLA paūmėjimui gydyti, kumuliacinė prednizono dozė labai svyravo. RoActemra vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę gydymo grupių pacientams papildomai paskirto prednizono kumuliacinės dozės mediana buvo, atitinkamai, 3129,75 mg ir 3847 mg. Jos buvo žymiai mažesnės nei placebo ir 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio bei placebo ir 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėse (atitinkamai, 4023,5 mg ir 5389,5 mg).

4 lentelė. Klinikinio tyrimo WA28119 metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Placebas + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 50	Placebas + 52 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 51	RoActemra 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 100	RoActemra 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaičių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 49
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis</b>				
Ilgalaikė remisija (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1%)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
<b>Svarbiausia papildoma vertinamoji baigtis</b>				
Ilgalaikė remisija (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
<b>Kitos papildomos vertinamosios baigtys</b>				
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52)	N/A	N/A	(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
RS (99% PI)	N/A	N/A	0,23***	0,42
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Recidyvavę pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	(0,09; 0,61) 0,36 (0,13; 1,00)	(0,14; 1,28) 0,67 (0,21; 2,10)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Recidyvavę pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70) 0,44	0,20*** (0,05; 0,76) 0,35
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Nauji pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	(0,14; 1,32)	(0,09; 1,42)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Nauji pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A		
Kumuliacinė gliukokortikoido dozė (mg)				
mediana 52-ąją savaitę (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana 52-ąją savaitę (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Žvalgomosios vertinamosios baigtys</b>				
Metinis ligos atkryčio dažnis, 52-ąją savaitę <sup>§</sup>	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidurkis (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p &lt; 0,0001

\*\* p &lt; 0,005 (slenkstis pagrindinio ir svarbiausių papildomų pranašumo tyrimų reikšmingumui)

\*\*\* Aprašomoji p reikšmė &lt; 0,005

\*\*\*\* Paūmėjimas: GLA požymių arba simptomų pasikartojimas ir (arba) ESR  $\geq$  30 mm / val. – reikia didinti prednizono dozę

Remisija: nėra uždegimo ir normalizuojasi CRB koncentracija

Ilgalaikė remisija: remisija nuo 12-osios iki 52-osios savaitės. Pacientai privalo laikytis protokole apibrėžtos laipsniško prednizono dozės mažinimo schemos

<sup>1</sup> analizė laiko (dienomis) tarp klinikinės remisijos ir pirmojo ligos paūmėjimo

<sup>2</sup> p-reikšmė yra nustatyta naudojant *Van Elteren* neparametrinių duomenų analizę

<sup>§</sup> statistinės analizės nebuvo atliktos

N/A = netaikoma

RS = rizikos santykis

PI = pasikliautinis intervalas

### *Gyvenimo kokybę nurodančios baigtys*

Klinikinio tyrimo metu WA28119 klausimyno SF-36 rezultatai buvo suskirstyti į fizinių ir psichinių komponentų santraukas balais (FKS ir PKS, atitinkamai). Vidutinis FKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradėdam tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo RoActemra vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse buvo didesnis (rodo didesnį pagerėjimą) (atitinkamai, 4,10 ir 2,76), nei dviejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: – 0,28; placebas ir 52 savaitės: - 1,49), tačiau tik RoActemra vieną kartą per savaitę ir 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo grupės bei placebo ir 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (5,59; 99 % PI: 8,6; 10,32) palyginimas parodė statistiškai reikšmingą skirtumą ( $p = 0,0024$ ). PKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradėdam tyrimą iki 52-osios savaitės abiejose gydymo RoActemra grupėse (7,28 ir 6,12, atitinkamai) buvo didesnis, nei placebo ir 52 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupėje (2,84) (nors skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (vieną kartą per savaitę:  $p = 0,0252$ ; kas antrą savaitę:  $p = 0,1468$ )) ir panašus į placebo ir 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (6,67).

Paciento globalinis ligos aktyvumo vertinimas buvo atliktas pasitelkus 0-100 mm vaizdinių analogų skalę (VAS). Vidutinis paciento globalaus VAS pokytis nuo buvusio prieš pradėdam tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo RoActemra vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse (- 19,0; - 25,3, atitinkamai) buvo mažesnis (rodo didesnį pagerėjimą), nei abiejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: - 3,4; placebas ir 52 savaitės: - 7,2), nors tik gydymo RoActemra kas antrą savaitę plius 26 savaitių prednizolono dozės mažinimo laikotarpis grupė parodė statistiškai reikšmingą skirtumą, lyginant su placebo grupėmis (placebas ir 26 savaitės:  $p = 0,0059$ ; o placeboas ir 52 savaitės:  $p = 0,0081$ ).

FACIT-Nuovargis balų pokytis nuo buvusio prieš pradėdam tyrimą iki 52-osios savaitės buvo apskaičiuotas visoms grupėms. Balų pokyčio vidurkiai (SN): RoActemra vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės: 5,61 (10, 115); RoActemra kas antrą savaitę ir 26 savaitės: 1,81 (8,836); placebo ir 26 savaitės: 0,26 (10, 702); placebo ir 52 savaitės: - 1,63 (6,753).

EQ5D balų pokytis nuo buvusio prieš pradėdam tyrimą iki 52-osios savaitės buvo RoActemra vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,10 (0,198); RoActemra kas antrą savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,05 (0,215); placebo ir 26 savaitės: 0,07 (0,293); placebo ir 52 savaitės: - 0,02 (0,159).

Aukštesni balai nurodo FACIT-Nuovargis ir EQ5D pagerėjimą.

### Vartojimas į veną

#### **RA**

#### Klinikinis veiksmingumas

RA požymius ir simptomus mažinantis RoActemra poveikis vertintas atliekant penkis atsitiktinės atrankos dvigubai koduotus daugiacentrius tyrimus. I–V tyrimuose dalyvavo  $\geq$  18 metų pacientai, sergantys aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus, jei tyrimo pradžioje jiems buvo bent aštuoni jautrūs ir šeši patinę sąnariai.

Atliekant I tyrimą, buvo gydoma vien RoActemra, leidžiamu į veną kas keturias savaites. II, III ir V tyrimuose RoActemra buvo leidžiama į veną kas keturias savaites kartu su MTX, lyginant su placebo ir MTX. IV tyrime RoActemra buvo leidžiama į veną kas keturias savaites kartu su kitais LMVNR,

lyginant su placebo ir kitais LMVNR. Pagrindinis galutinis visų penkių tyrimų vertinimo rodmuo buvo dalis ligonių, kurių gydymo atsakas po 24 savaitių pasiekė ARK 20 įvertinimą.

I tyrime dalyvavo 673 ligoniai, šešis mėnesius iki atsitiktinės atrankos negydyti MTX, kuriems ankstesnis gydymas MTX nebuvo nutrauktas dėl kliniškai reikšmingo toksinio poveikio arba neveiksmingumo. Dauguma (67 %) ligonių anksčiau nebuvo gydyti MTX. RoActemra monoterapijos grupėje jo dozė buvo 8 mg/kg, leidžiama kas keturias savaites. Lyginamoji grupė kas savaitę vartojo MTX (pastarojo dozė aštuonių savaitių laikotarpiu kas savaitę buvo koreguojama nuo 7,5 mg iki didžiausios 20 mg dozės).

II tyrime – dvejų metų trukmės tyrime su planuota tarpine analize po 24 savaitių, 52 savaitių ir 104 savaitių – įvertinti 1 196 ligoniai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Aklu būdu ligoniams kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg RoActemra arba placebo, iš viso 52 savaites, derinant su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę). Po 52 savaitių visiems pacientams galėjo būti skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg RoActemra doze. Iš tyrimą baigusiu pacientų, kurie iš pradžių buvo randomizuoti į placebo ir MTX grupę, 86 % antraisiais metais buvo skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg RoActemra doze. Pagrindinė vertinamoji baigtis po 24 savaitių buvo proporcija pacientų, kurių gydymo atsakas pasiekė ARK 20 įvertinimą. Po 52 savaitių ir 104 savaitių su pagrindine susijusios vertinamosios baigtys buvo sąnarių pažeidimo prevencija ir fizinės veiklos pagerėjimas.

III tyrimu vertinti 623 ligoniai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg RoActemra arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

IV tyrimu vertinta 1220 ligonių, kurie nepakankamai reagavo į esamą reumatologinį gydymą, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR. Kas keturias savaites buvo skiriama po 8 mg/kg RoActemra arba placebo kartu su stabilium LMVNR.

V tyrimu vertintas gydymas 499 ligonių, kuriems buvo nepakankamas klinikinis atsakas į gydymą vienu ar daugiau NNF antagonistų. Prieš atsitiktinę atranką gydymas NNF antagonistu buvo nutrauktas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg RoActemra arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

#### Klinikinis atsakas

Visuose tyrimuose po 6 mėnesių gydymo RoActemra po 8 mg/kg atsako dažnis pagal ARK 20, 50, 70 buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontrolinėmis grupėmis (5 lentelė). I tyrime nustatytas RoActemra 8 mg/kg pranašumas prieš veiklųjį palyginamąjį preparatą MTX.

Gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo reumatoidinio faktoriaus buvimo, amžiaus, lyties, rasės, ankstesnio gydymo kursų skaičiaus ar ligos pasireiškimo. Laikas iki poveikio pradžios buvo trumpas (pasireiškė jau antrąją savaitę), o gydymą tęsiant poveikio dydis toliau gerėjo. Atviruose pratęstuose I-V tyrimuose tebetrunkantis atsakas buvo matyti daugiau kaip 3 metus.

Visuose tyrimuose RoActemra po 8 mg/kg gydytiems ligoniams pastebėtas reikšmingas pagerėjimas pagal visus individualius ARK atsako komponentus, įskaitant jautrių ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį įvertinimą, negalios laipsnį, skausmo įvertinimą ir CRB, palyginti su ligoniais, vartojusiais placebo kartu su MTX ar kitus LMVNR.

Atliekant I–V tyrimus, pradinis vidutinis ligos aktyvumo balas (LAB28) buvo 6,5–6,8. RoActemra gydytų ligonių grupėje pastebėtas reikšmingas pradinio LAB28 sumažėjimas (vidutinis pagerėjimas), siekęs 3,1–3,4, lyginant su kontroline grupe (1,3–2,1). Po 24 savaitių RoActemra grupėje reikšmingai didesnei daliai pacientų (28–34 %) įvyko klinikinė remisija pagal LAB28 (LAB28 < 2,6), lyginant su 1–12 % kontrolinėje grupėje. Atliekant II tyrimą, po 104 savaitių 65 % pacientų LAB28 tapo < 2,6, lyginant su 48 % pacientų po 52 savaitių ir 33 % pacientų po 24 savaitių.

Bendroji II, III ir IV tyrimų duomenų analizė parodė, kad tocilizumabo 8 mg/kg kartu su LMNVR grupėje ARK 20, 50 ir 70 atsakas pasiektas žymiai dažniau, palyginti su gydymo tocilizumabu po 4 mg/kg kartu su LMNVR grupe (atitinkamai, 59 % palyginti su 50 %, 37 % palyginti su 27 %, 18 % palyginti su 11 %) ( $p < 0,03$ ). Panašiai ir pagal LAB28 vertinimą: procentas ligonių, kuriems įvyko remisija pagal LAB28 ( $LAB28 < 2,6$ ) buvo reikšmingai didesnis gydymo RoActemra 8 mg/kg kartu su LMNVR grupėje, palyginti su gydymo RoActemra po 4 mg/kg plus LMNVR grupe (atitinkamai 31 % ir 16 %;  $p < 0,0001$ ).

5 lentelė. Atsakas pagal ARK placebo, MTX ir LMVNR kontroliuojamuosiuose tyrimuose (ligonių %)

Sav.	I tyrimas AMBITION		II tyrimas LITHE		III tyrimas OPTION		IV tyrimas TOWARD		V tyrimas RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + LMVNR	PBO + LMVNR	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - tocilizumabas

MTX - metotreksatas

PBO - placebo

LMVNR - ligą modifikuojantys vaistai nuo reumato

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

#### Didysis kliniškinis atsakas

Po 2 metų trukmės gydymo RoActemra kartu su MTX, 14 % pacientų pasiektas didysis kliniškinis atsakas (ARK 70 įvertintas atsakas išliko 24 savaites ar ilgiau).

#### Rentgenologinis atsakas

Atliekant II tyrimą, kai MTX poveikis buvo nepakankamas, struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas rentgenologiškai ir išreiškiamas modifikuotais Sharp balais ir sudedamosiomis jų dalimis: erozijos laipsniu ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo laipsniu. Pacientams, gydytiems RoActemra, struktūrinių sąnarių pokyčių slopinimą rodė žymiai mažesnis rentgenologinis progresavimas, palyginti su kontroline grupe (6 lentelė).

II tyrimo atviro pratęsimo duomenimis, RoActemra kartu su MTX gydytiems pacientams struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo slopinimas išliko ir antraisiais gydymo metais. Po 104 savaičių vidutinis bendrasis Sharp-Genant balas, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo reikšmingai mažesnis 8 mg/kg RoActemra dozę kartu su MTX vartojusiems pacientams ( $p < 0,0001$ ), lyginant su placebo ir MTX grupės pacientais.



6 lentelė. Vidutiniai rentgenologiniai pokyčiai, įvykę per 52 savaites atliekant II tyrimą

	<b>PBO + MTX (+ TCZ nuo 24 savaitės) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
Bendrasis Sharp-Genant balas	1,13	0,29*
Erozijų laipsnis	0,71	0,17*
STS laipsnis	0,42	0,12**

PBO - placebas

MTX - metotreksatas

TCZ - tocilizumabas

STS - sąnarinio tarpo susiaurėjimas

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ palyginti su PBO + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ palyginti su PBO + MTX

Po 1 metų trukmės gydymo RoActemra kartu su MTX, 85 % pacientų ( $n = 348$ ) nenustatyta struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo, t.y. bendrojo Sharp balo pokytis įvertintas nuliu ar mažiau, lyginant su 67 % placebo ir MTX grupės pacientų ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Šis skirtumas išliko pastovus ir po 2 metų gydymo (83 %;  $n = 353$ ). Devyniasdešimt trims procentams (93 %;  $n = 271$ ) pacientų nenustatyta sąnarių pažeidimų progresavimo tarp 52 savaitės ir 104 savaitės.

#### Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe

Pagal RoActemra gydytų pacientų pranešimus, pagerėjo visi baigties rodikliai (pagal Sveikatos įvertinimo klausimyno neįgalumo indeksą HAQ-DI, trumpąją formą SF-36 ir Lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo FACIT klausimynus). Pacientams, gydytiems RoActemra, nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas pagal HAQ-DI balus, palyginti su pacientais, gydytais LMVNR. II tyrimo atviro pratęsimo laikotarpio duomenimis, fizinės pacientų būklės pagerėjimas išliko iki 2 metų. Po 52 savaičių vidutinis HAQ-DI balo pokytis buvo -0,58 8 mg/kg RoActemra dozę kartu su MTX vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,39 placebo ir MTX grupėje. Vidutinis HAQ-DI balo pokytis 8 mg/kg RoActemra dozę kartu su MTX vartojusiųjų grupėje išliko ir po 104 savaičių (-0,61).

#### Hemoglobino kiekis

Gydant RoActemra, po 24 savaičių pastebėtas statistiškai reikšmingas hemoglobino kiekio padidėjimas, palyginti su LMVNR ( $p < 0,0001$ ). Vidutinis hemoglobino kiekis padidėjo po 2 savaičių ir išliko normalus iki pat 24 savaitės.

#### RoActemra ir adalimumabo monoterapijos poveikio palyginimas

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotas klinikinis tyrimas VI (WA19924), kurio metu buvo lyginamas RoActemra monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos poveikis; į šį tyrimą buvo įtraukti 326 RA sergantys pacientai, kurie netoleravo gydymo MTX arba kuriems tolesnis MTX vartojimas buvo laikomas netikslingu (įskaitant tuos, kuriems MTX poveikis buvo nepakankamas). RoActemra grupėje pacientams buvo skiriamos intraveninės (IV) tocilizumabo infuzijos (po 8 mg/kg kūno svorio) kas 4 savaites ir placebo injekcijos po oda (SC) kas 2 savaites. Adalimumabo grupėje pacientams buvo skiriamos adalimumabo injekcijos po oda (po 40 mg) kas 2 savaites ir intraveninės placebo infuzijos kas 4 savaites.

Analizuojant pirminę vertinamąją baigtį (LAB28 pokytį) ir visas antrines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad RoActemra poveikis buvo statistiškai patikimai veiksmingesnis nei adalimumabo poveikis kontroliuojant ligos aktyvumą nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. VI klinikinio tyrimo (WA19924) veiksmingumo rezultatai

	ADA + Placebas (IV) N = 162	TCZ + Placebas (SC) N = 163	p reikšmė <sup>(a)</sup>
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis – vidutinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės</b>			
LAB28 (pakoreguotas vidurkis)	-1,8	-3,3	
Pakoreguoto vidurkio skirtumas (95 % PI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
<b>Papildomos vertinamosios baigtys – pacientų, kuriems po 24<sup>(b)</sup> savaičių gydymas buvo veiksmingas, procentinė dalis</b>			
LAB28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
LAB28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ARK20 atsakas, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ARK50 atsakas, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ARK70 atsakas, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p reikšmė pakoreguota pagal regionus ir RA trukmę visoms vertinamosioms baigtims ir papildomai pagal pradines reikšmes visoms tęstinėms vertinamosioms baigtims.

<sup>b</sup> Jeigu duomenys nebuvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tu, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, grupei. Daugialypumas kontroliuotas naudojant Bonferroni-Holm procedūrą.

Bendras pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis RoActemra ir adalimumabo vartojusiųjų grupėse buvo panašus. Pacientų, kuriems pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių, dalis abiejose grupėse buvo panaši (RoActemra vartojusiųjų grupėje 11,7 %, o adalimumabo grupėje 9,9 %). RoActemra vartojusiųjų grupėje nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į jau žinomą RoActemra saugumo savybių pobūdį, o nepageidaujamos reakcijos buvo praneštos panašiu dažnumu, lyginant su 1 lentelėje nurodytais dažniais. RoActemra vartojusiųjų grupėje dažniau buvo pranešta apie infekcijas ir infestacijas (48 %, lyginant su 42 %), tačiau sunkių infekcijų dažnių skirtumo (3,1 %) nebuvo. Abiejų grupių pacientams nustatytų laboratorinių saugumo rodiklių pokyčių pobūdis buvo panašus (sumažėjęs neutrofilų ir trombocitų skaičius, padidėjusi ALT, AST ir lipidų koncentracija), tačiau tocilizumabo vartojusiųjų grupėje lyginant su adalimumabo grupe nustatyti laboratorinių rodiklių pokyčiai buvo didesni, o ryškių pokyčių dažnis buvo didesnis. Keturiems pacientams (2,5 %) RoActemra vartojusiųjų grupėje ir dviems pacientams (1,2 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Vienuolikai pacientų (6,8 %) RoActemra vartojusiųjų grupėje ir penkiems pacientams (3,1 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje nustatytas 2-ojo ar didesnio sunkumo laipsnio pagal CTC klasifikaciją ALT koncentracijos padidėjimas. Vidutinis MTL koncentracijos padidėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) RoActemra vartojusiųjų grupėje ir 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabo vartojusiųjų grupėje. Tocilizumabo vartojusiems pacientams nustatytos vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į žinomą RoActemra saugumo savybių pobūdį; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta (žr. 1 lentelę).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

RoActemra farmakokinetikai yra būdinga netiesinio pobūdžio eliminacija, kuri yra linijinio klirensio ir šalinimo pagal *Michaelis-Menten* eliminacijos derinys. Netiesinė RoActemra eliminacijos dalis lemia ekspozicijos padidėjimą, kuris yra didesnis negu priklausantis nuo dozės. RoActemra farmakokinetikos parametrai laikui bėgant nekinta. Dėl bendrojo klirensio priklausomybės nuo RoActemra koncentracijos serume, RoActemra pusinės eliminacijos laikotarpis taip pat priklauso nuo koncentracijos ir kinta priklausomai nuo koncentracijos serume lygmens. Populiacijos farmakokinetikos analizė visose iki šiol tirtose pacientų populiacijose rodo, kad jokio ryšio tarp tariamo klirensio ir antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimo nėra.

### RA

#### Vartojimas į veną

RoActemra farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti arba vienos valandos

trukmės RoActemra 4 ar 8 mg/kg dozės infuzija kas 4 savaites, arba 162 mg tocilizumabo dozę švirkščiant po oda arba kas savaitę, arba kas antrą savaitę.

Buvo apytikriai apskaičiuoti tokie RoActemra, dozuojamo po 8 mg/kg kas 4 savaites, farmakokinetikos rodmenys (numatomasis vidurkis  $\pm$  SN): pusiausvyros būsenos plotas po koncentracijos kreivę (AUC) =  $38\,000 \pm 13\,000$  h mkg/ml, mažiausioji koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  mkg/ml, didžiausioji koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  mkg/ml, o AUC ir  $C_{\max}$  akumuliacijos santykiai buvo maži – atitinkamai, 1,32 ir 1,09.  $C_{\min}$  akumuliacijos santykis buvo didesnis (2,49), o tai buvo tikėtina atsižvelgiant į nelinijinio pobūdžio klirensą, kai koncentracijos mažesnės.  $C_{\max}$  pusiausvyrinė būklė nusistovėjo po pirmojo suleidimo, AUC – po 8 savaitių, o  $C_{\min}$  – po 20 savaitių. RoActemra AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  reikšmės didėjo, didėjant kūno svoriui. Kai kūno svoris yra  $\geq 100$  kg, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai numanomos vidutinės ( $\pm$  SN) RoActemra AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  reikšmės yra, atitinkamai,  $50\,000 \pm 16\,800$  mkg•h/ml,  $24,4 \pm 17,5$  mkg/ml ir  $226 \pm 50,3$  mkg/ml, t. y., didesnės nei vidutinės nustatytos ekspozicijos reikšmės aukščiau paminėtoje pacientų populiacijoje (tai yra visų kūno svorių grupėse). Tocilizumabo dozės ir atsako kreivė, didėjant ekspozicijai, artėja prie horizontalios linijos, todėl laipsniškai didėjant RoActemra koncentracijai veiksmingumo didėjimas mažėja; tokiu būdu pacientams, kuriems skiriama didesnė kaip 800 mg tocilizumabo dozė, kliniškai reikšmingo veiksmingumo didėjimo nenustatyta. Todėl didesnės kaip 800 mg RoActemra dozės infuzijos skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

RA sergančių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,72 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 3,35 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrai buvo 7,07 l litro.

#### Eliminacija

Suleisto į veną RoActemra pašalinimas iš kraujotakos yra dvifazis. RoActemra bendrasis klirensas priklausė nuo koncentracijos, tai – tiesinio klirenso ir ne tiesinio klirenso suma. Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę, apytikriai apskaičiuotas tiesinis klirensas buvo vienas iš rodiklių ir prilygo 9,5 ml/val. Kai RoActemra koncentracijos nedidelės, nuo koncentracijos priklausantis netiesinio pobūdžio klirensas yra svarbiausias. Kai tik netiesinio klirenso vyksmas prisotinamas, t. y., kai RoActemra koncentracijos yra didesnės, klirensas daugiausia būna tiesinio pobūdžio.

RoActemra  $t_{1/2}$  priklausė nuo koncentracijos. Dozuojant po 8 mg/kg kas 4 savaites, tikrasis  $t_{1/2}$  kartu su koncentracijos mažėjimu sutrumpėjo nuo 18 dienų iki 6 dienų.

#### Tiesinis pobūdis

RoActemra farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Dozuojant po 4 ir 8 mg/kg kas 4 savaites, pastebėtas didesnis negu proporcingas dozei AUC ir  $C_{\min}$  padidėjimas.  $C_{\max}$  padidėjo proporcingai pagal dozę. Pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis numatomasis AUC ir  $C_{\max}$  buvo, atitinkamai, 3,2 ir 30 kartų didesnis dozuojant po 8 mg/kg, lyginant su 4 mg/kg doze.

#### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti 162 mg po oda leidžiant vieną kartą per savaitę, 162 mg po oda leidžiant kas antrą savaitę arba 4 mg/kg ar 8 mg/kg kūno svorio dozę leidžiant į veną kas 4 savaites.

RoActemra farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Skiriant 162 mg dozę vieną kartą per savaitę, prognozuoti vidutiniai ( $\pm$  SN) pusiausvyrinės RoActemra apykaitos AUC 1-osios savaitės,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  dydžiai buvo, atitinkamai,  $7970 \pm 3432$  mkg•val./ml,  $43,0 \pm 19,8$  mkg/ml ir  $49,8 \pm 21,0$  mkg/ml. AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai, 6,32, 6,30 ir 5,27. Pusiausvyros būseną pagal AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  rodmenis buvo pasiekama per 12 savaitių.

Skiriant 162 mg dozę kas antrą savaitę, prognozuoti vidutiniai ( $\pm$  SN) pusiausvyrinės RoActemra apykaitos AUC 2-osios savaitės,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  vertės buvo, atitinkamai,  $3430 \pm 2660$  mkg•val./ml,  $5,7 \pm 6,8$  mkg/ml ir  $13,2 \pm 8,8$  mkg/ml. AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai,

2,67, 6,02 ir 2,12. Pusiausvyrinė apykaita pagal AUC ir  $C_{\min}$  rodmenis buvo pasiekiami per 12 savaitių, o pagal  $C_{\max}$  – per 10 savaitių.

#### Absorbicija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, laikas, per kurį pasiekiami maksimali RoActemra koncentracija serume ( $t_{\max}$ ), buvo 2,8 dienos. Biologinis po oda leidžiamos farmacinės formos prieinamumas buvo 79 %.

#### Eliminacija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nuo koncentracijos veiksmingas  $t_{1/2}$  yra iki 13 dienų suleidus 162 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 5 dienos – suleidus 162 mg dozę kas antrą savaitę.

#### sJIA

##### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika sJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 140 pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo skiriama 8 mg / kg kūno masės (sveriantiems  $\geq 30$  kg), 12 mg / kg kūno masės kas 2 savaites (sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, 162 mg kas savaitę (sveriantiems  $\geq 30$  kg), 162 mg kas 10 dienų arba kas 2 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

Duomenų apie ekspoziciją po oda vartojama RoActemra farmacine forma sJIA sergančių vaikų iki 2 metų amžiaus, sveriančių mažiau kaip 10 kg, organizme yra nedaug.

sJIA sergančius pacientus po oda leidžiamos farmacinės formos RoActemra galima gydyti tik tuo atveju, jeigu jie sveria bent 10 kg (žr. 4.2 skyrių).

*8 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai ( $\pm$  SN) vartojant po oda, nusistovėjus pusiausvyrai, sJIA sergančių pacientų organizme*

<b>RoActemra FK parametrai</b>	<b>162 mg dozė kas savaitę (KM <math>\geq 30</math> kg)</b>	<b>162 mg doze kas dvi savaitės (KM mažiau kaip 30 kg)</b>
$C_{\max}$ (mkg/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\min}$ (mkg/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{\text{mean}}$ (mkg/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Kaupimasis $C_{\max}$	3,66	1,88
Kaupimasis $C_{\min}$	4,39	3,21
Kaupimasis $C_{\text{mean}}$ ar $AUC_{\tau}$ *	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 savaitė arba 2 savaitės dozuojant po oda dviem režimais

Suleidus po oda maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę dozuojant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

#### Absorbicija

sJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas sJIA sirgusių pacientų organizme buvo 95 %.

#### Pasiskirstymas

sJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,87 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,14 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,01 litro.

### Eliminacija

Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir sisteminiu idiopatinio artritu sergančių vaikų organizme siekia 5,7 ml/val. Suleidus po oda, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, sJIA sergančių pacientų organizme RoActemra veiksmingas  $t_{1/2}$  trunka iki 14 parų, dozuojant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

### pJIA

#### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika pJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 237 pacientai, kuriems kas 4 savaites buvo skiriama 8 mg / kg kūno masės (sveriantiems  $\geq 30$  kg), 10 mg / kg kūno masės kas 4 savaites (sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, bei 162 mg kas 2 savaites (sveriantiems  $\geq 30$  kg) arba 162 mg kas 3 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

9 lentelė. Numanomi FK parametrai pJIA sergančių pacientų organizme vidurkis  $\pm$  SN esant pastoviai koncentracijai dozuojant po oda

<b>RoActemra FK parametrai</b>	<b>162 mg Q2W <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg Q3W iki 30 kg</b>
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{mean}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Kaupimasis $C_{max}$	1,72	1,32
Kaupimasis $C_{min}$	3,58	2,08
Kaupimasis $C_{vid}$ ar $AUC_{\tau}$ *	2,04	1,46

\*  $\tau$  = dviems kas 2 savaites arba kas 3 savaites vartojimo po oda režimams

Suleidus į veną, 10 mg/kg (KM < 30 kg) dozės grupėje maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę, o 8 mg/kg (KM  $\geq 30$  kg) dozės grupėje - 16-ąją savaitę. Suleidus po oda, maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos tiek 162 mg kas dvi savaites (Q2W), tiek kas tris savaites (Q3W) režimuose buvo pasiekta 12-ąją savaitę.

### Absorbcija

pJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas pJIA sirgusių pacientų organizme buvo 96 %.

### Pasiskirstymas

pJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,97 l, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,03 l, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,0 litro.

### Eliminacija

pJIA sergančių pacientų populiacijos farmakokinetinė analizė rodo, kad tiesiniam klirensui turi įtakos kūno masė, taigi, skiriant dozę reikia į tai atsižvelgti (žr. 9 lentelę).

Suleidus po oda, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, pJIA sergančių pacientų organizme RoActemra veiksmingas  $t_{1/2}$  trunka iki 10 parų, kai kūno masė mažesnė kaip 30 kg (162 mg po oda Q3W), ir iki 7 parų, kai kūno masė  $\geq 30$  kg (Q2W). Suleidus į veną, tocilizumabo eliminacija iš kraujotakos yra dviejų fazių. Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir yra 6,25 ml / val. Esant mažai

tocilizumabo koncentracijai svarbiausias vaidmuo tenka nuo koncentracijos priklausomam netiesiniam klirensui. Kai tik netiesinio klirenso kelias prisitotina, esant didesnei tocilizumabo koncentracijai, klirensą daugiausia nulemia tiesinis klirensas.

## GLA

### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika GLA sergančių pacientų organizme buvo nustatyta naudojant populiacijos FK modelį, apimantį 149 GLA sergusių pacientų, gydytų 162 mg doze po oda leidžiama kas savaitę arba 162 mg doze po oda leidžiama kas antrą savaitę, duomenų rinkinį. Sukurtasis modelis turėjo tokią pačią struktūrą, kaip ir populiacijos farmakokinetikos modelis, anksčiau sukurtas remiantis duomenimis apie RA sergčius pacientus (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Prognozuoti FK parametrų vidurkiai  $\pm$  SN nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai GLA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda

Tocilizumabo FK parametrai	Vartojamas po oda	
	Po 162 mg kas antrą savaitę	Po 162 mg kas savaitę
$C_{max}$ (mkg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{min}$ (mkg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{mean}$ (mkg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Kumuliacinis $C_{max}$	2,18	8,88
Kumuliacinis $C_{min}$	5,61	9,59
Kumuliacinis $C_{vid}$ ar $AUC_{\tau}$ *	2,81	10,91

\*  $\tau$  = dviems kas 2 savaites arba kas 1 savaitę vartojimo po oda režimams

RoActemra leidžiant kas savaitę, pusiausvyrinės apykaitos pobūdis buvo beveik plokščias su labai mažais svyravimais tarp mažiausios ir didžiausios verčių, tuo tarpu RoActemra leidžiant kas antrą savaitę svyravimai buvo dideli. Maždaug 90 % pusiausvyros ( $AUC_{\tau}$ ) leidžiant kas antrą savaitę buvo pasiekta 14-ąją savaitę, o leidžiant kas savaitę - 17-ąją savaitę.

Remiantis šiuolaikiniu FK apibūdinimu, šioje populiacijoje pastebėta mažiausioji RoActemra koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 50 % didesnė, palyginus su vidutine koncentracija, nustatyta dideliame RA populiacijos duomenų rinkinyje. Šie skirtumai atsiranda dėl nežinomų priežasčių. FK skirtumų nelydi žymūs FD parametrų skirtumai, taigi, jų klinikinė reikšmė nežinoma.

GLA sergančių pacientų atveju didesnė ekspozicija buvo pastebėta pacientams, kurių mažesnė kūno masė. Po 162 mg vieną kartą per savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė  $C_{vid}$  buvo 51 % didesnė, lyginant su pacientais, kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Po 162 mg kas antrą savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė  $C_{vid}$  buvo 129 % didesnė, lyginant su pacientais, kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Apie daugiau kaip 100 kg sveriančius pacientus duomenų yra nedaug ( $n = 7$ ).

### Absorbicija

Suleidus po oda GLA sergantiems pacientams, absorbcijos  $t_{1/2}$  buvo apie 4 dienos. Po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas buvo 0,8. Gydomo RoActemra vieną kartą per savaitę grupėje  $T_{max}$  mediana buvo 3 paros, o gydymo tocilizumabu kas antrą savaitę - 4,5 paros.

### Pasiskirstymas

GLA sergančių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 4,09 litro, periferinis pasiskirstymo tūris buvo 3,37 litro, taigi, pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 7,46 litro.

### Eliminacija

Bendrasis RoActemra klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinio pobūdžio klirensas buvo apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir GLA sergantiems pacientams buvo 6,7 ml / val.

GLA sergančių pacientų organizme nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, efektyvus RoActemra T ½ dozuoiant po 162 mg kas savaitę režimu svyravo nuo 18,3 iki 18,9 paros, o dozuoiant po 162 mg kas antrą savaitę režimu - nuo 4,2 ir 7,9 paros. Esant didelei koncentracijai serume, kai bendrajame RoActemra klirensu dominuoja tiesinio pobūdžio klirensas, efektyvus t ½ (maždaug 32 paros) buvo gautas iš populiacijos parametru įverčių.

### Ypatingos populiacijos

*Sutrikusi inkstų funkcija.* Inkstų sutrikimo įtaka RoActemra farmakokinetikai formaliai netirta. Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę, daugumos RA arba GLA sergančių tirtų pacientų inkstų veikla buvo normali arba lengvai sutrikusi. Lengvas inkstų funkcijos susilpnėjimas (kreatinino klirensas apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault* formulę) RoActemra farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Maždaug trečdaliui GLA tyrime dalyvavusių pacientų prieš pradėdant tyrimą jau sirgo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apytikriai apskaičiuotas kreatinino klirensas 30 – 59 ml / min). Poveikio ekspozicijai RoActemra šių pacientų organizme nepastebėta.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

*Sutrikusi kepenų funkcija.* Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka RoActemra farmakokinetikai formaliai netirta.

*Amžius, lytis ir etninė grupė.* RA arba GLA sergančiųjų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, lytis ir etninė kilmė RoActemra farmakokinetikai įtakos neturėjo.

sJIA ar pJIA sergančių pacientų populiacijos FK analizė patvirtino, kad kūno dydis yra vienintelė kovariantė, turinti pastebimą poveikį RoActemra farmakokinetikai, įskaitant eliminaciją ir absorbciją, taigi, skiriant dozę reikia į tai atsižvelgti (žr. 8 ir 9 lenteles).

### **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai bei vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tocilizumabo kancerogeniškumas netirtas, kadangi, Ig G1 monokloniniai antikūnai, manoma, neturi būdingo kancerogeninio pajėgumo.

Esami ikiklinikinių tyrimų duomenys pademonstravo IL-6 poveikį piktybinio proceso progresavimui ir įvairių vėžio rūšių atsparumui apoptozei. Šie duomenys nerodo tiesioginio gydymo RoActemra pavojaus vėžiui prasidėti ir progresuoti. Be to, 6 mėnesius tiriant lėtinį toksinį poveikį *Cynomolgus* beždžionėms arba tiriant IL-6 neturinčias peles, proliferacinių pokyčių nepastebėta.

Esami ikiklinikinių tyrimų duomenys gydymo RoActemra poveikio vaisingumui nerodo. Tiriant lėtinį toksinį poveikį *Cynomolgus* beždžionėms, įtakos endokrininiam aktyvumui ir reprodukcinei sistemai nepastebėta, o IL-6 neturinčių pelių reprodukcinė veikla nesutriko. RoActemra, duotas *Cynomolgus* beždžionėms ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui ar gemalo bei vaisiaus raidai neturėjo. Tačiau kai didelės dozės (50 mg/kg per parą) grupėje sisteminė ekspozicija buvo didelė (> 100 kartų didesnė už žmonių ekspoziciją), šiek tiek dažniau pasitaikė persileidimų, gemalo bei vaisiaus žuvimo atvejų, palyginti su placebo ir mažų dozių grupėmis. Nors neatrodo, kad IL-6 būtų esminis citokinas vaisiaus augimui ar imuninei motinos ir vaisiaus sąveikos kontrolei, minėtų duomenų ryšio su RoActemra vartojimu negalima paneigti.

Skiriant preparato analogo pelėms, nenustatyta toksinio poveikio pelių jaunikliams, tai yra, nenustatyta skeleto augimo, imuninės sistemos funkcijos ir lytinio brendimo sutrikimų.

Ikiklinikinių su *Cynomolgus* beždžionėmis atliktų tyrimų RoActemra saugumo duomenys nerodo, kad būtų skirtumų tarp į veną leidžiamos ir po oda leidžiamos vaistinio preparato formų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

L-Histidinas  
L-Histidino hidrochloridas monohidratas  
L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas  
L-Metioninas  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Nesuderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

36 mėnesiai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C). Negalima užšaldyti. Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštą galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

0,9 ml tirpalo yra užpildytame (I tipo stiklo) švirkšte su įstatyta adata. Švirkštas uždengtas tvirta apsauga adatai (elastomero plomba su polipropileno apvalkalu) ir stūmoklio kamščiu (butilo gumos kamščiu su fluoro dervos dangalu).

Pakuotėje yra 4 užpildyti švirkštai ir grupinė pakuotė iš 12 (3x4) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

RoActemra tiekiamas vienkartiniam naudojimui skirtuose užpildytuose švirkštuose, kurie įdėti į apsauginį dėklą. Užpildytą švirkštą išėmus iš šaldytuvo, prieš sušvirkščiant vaisto švirkštą reikia palaikyti mažiausiai 25-30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros (18°C - 28°C). Užpildyto švirkšto negalima purtyti. Nuėmus dangtelį, kad vaistas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, injekciją būtina pradėti per 5 minutes. Užpildyto švirkšto nepanaudojus per 5 minutes nuo dangtelio nuėmimo, užpildytą švirkštą reikia išmesti į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.

Jeigu įdūrę adatą negalite nuspausti stūmoklio, Jūs turite išmesti užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.



Šio vaistinio preparato negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar šiek tiek gelsvas arba jeigu bet kuri užpildyto švirkšto dalis yra pažeista.

Išsamios RoActemra užpildyto švirkšto naudojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/08/492/007  
EU/1/08/492/008

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. sausio 16 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. rugsėjo 25 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,9 ml tirpalo yra 162 mg RoActemra (tocilizumabo).

RoActemra yra rekombinacinis humanizuotas monokloninis imunoglobulino G1 (IgG1) poklasio antikūnas prieš tirpius ir prie membranų prisijungusius žmogaus interleukino-6 receptorius.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (ACTPen).

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

RoActemra ir metotreksato (angl., MTX) derinys yra skirtas:

- sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems ir MTX dar negdytiems suaugusiesiems gydyti;
- vidutinio arba didelio aktyvumo RA sergantiems suaugusiesiems gydyti, jei ankstesnis gydymas vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) ar navikų nekrozės faktoriaus (NMF) antagonistų buvo nepakankamai veiksmingas arba pacientai jo netoleravo.

Jei ligoniai MTX netoleravo arba toliau MTX vartoti netinka, šiuos ligonius galima gydyti vien RoActemra.

Nustatyta, kad gydymas RoActemra mažina sąnarių pažeidimo, nustatyto rentgeniniu tyrimu, progresavimo greitį ir gerina fizinę pacientų būklę, skiriant jo kartu su metotreksatu.

RoActemra skiriamas 12 metų amžiaus ir vyresnių ligonių, sergančių aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatininiu artritu (sJIA), gydymui, jei ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas (žr. 4.2 skyrių). Pacientus galima gydyti vien RoActemra (jeigu jie MTX netoleruoja arba MTX vartoti netinka), arba kartu su MTX.

RoActemra derinyje su metotreksatu (MTX) skirtas 12 metų ir vyresnių pacientų, sergančių jaunatviniu idiopatininiu poliartritu (angl. pJIA; kai reumatoidinis faktorius yra teigiamas arba neigiamas ir yra išplitęs oligoartritas), gydymui, jeigu ankstesnis gydymas MTX buvo nepakankamai veiksmingas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus galima gydyti vien RoActemra, jeigu jie MTX netoleruoja arba tolesnis gydymas MTX jiems netinka.

RoActemra yra skirtas gigantinių ląstelių arteritu (toliau - GLA) sergantiems suaugusiesiems gydyti.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Po oda vartojamos farmacinės formos tocilizumabas yra suleidžiamas vienkartinio vartojimo užpildytu švirkštikliu. Gydytą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, sJIA, pJIA ir (arba) GLA diagnozavimo ir gydymo patirties.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui, nes dėl plonesnio jų poodinio audinio sluoksnio kyla rizika sušvirkšti į raumenis.

Pirmoji injekcija turi būti suleidžiama prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui. Pacientas arba jo tėvas (globėjas) gali savarankiškai susišvirkšti RoActemra tik tuo atveju, jeigu gydytojas nustato, kad tai yra įmanoma, o pacientas arba jo tėvas (globėjas) sutinka su būtina medicinine stebėseną ir yra išmokytas tinkamai suleisti vaistinį preparatą.

Pacientams, kuriems gydymas į veną suleidžiama tocilizumabo farmacine forma yra keičiamas gydymu po oda suleidžiama tocilizumabo farmacine forma, pirmąją dozę po oda reikia sušvirkšti kitos planinės į veną leidžiamos dozės momentu, kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui prižiūrint.

Visiems RoActemra gydomiems pacientams reikia duoti „Paciento budrumo kortelę“.

Turi būti įvertintas paciento arba jo tėvo (globėjo) pasiruošimas po oda suleidžiamos farmacinės formos vaistinį preparatą vartoti namuose, o pacientui arba jo tėvui (globėjui) turi būti nurodyta, kad pasireiškus alerginės reakcijos simptomams apie tai praneštų sveikatos priežiūros specialistui prieš susileisdamas kitą dozę. Pasireiškus sunkiai alerginei reakcijai, pacientai privalo nedelsdami kreiptis skubios medicininės pagalbos (žr. 4.4 skyrių).

### Dozavimas

#### RA

Rekomenduojamas dozavimas yra po 162 mg vieną kartą per savaitę suleisti po oda.

Informacijos apie į veną leidžiamos RoActemra farmacinės formos keitimą į po oda leidžiamą fiksuotos dozės farmacinę formą yra nedaug. Reikia laikytis kartą per savaitę skiriamos dozės vartojimo intervalo.

Pacientai, kuriems į veną leidžiama vaisto farmacinė forma keičiama į po oda leidžiamą farmacinę formą, pirmąją pastarosios formos dozę turi suleisti vietoje kitos numatytos į veną leidžiamos vaisto dozės, stebint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui.

#### GLA

Rekomenduojamas dozavimas yra suleisti po oda 162 mg vieną kartą per savaitę kartu laipsniškai mažinant vartojamų gliukokortikoidų dozę. RoActemra gali būti skiriamas vienas, prieš tai nutraukus gydymą gliukokortikoidais.

Ūminių ligos atkryčių gydymui monoterapijos RoActemra skirti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis lėtiniu GLA pobūdžiu, ilgesnis nei 52 savaitių trukmės gydymas turi būti pagrįstas ligos aktyvumu, gydytojo nuožiūra bei paciento pasirinkimu.

## RA ir GLA

Dozės koregavimas atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų pokyčius (žr. 4.4 skyrių).

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

Laboratorinė reikšmė	Veiksmas
Daugiau 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR).	Jeigu tai tinka, keisti kartu vartojamo LMVNR (RA) arba imunomodulatoriaus (GLA) dozę.  Šiems rodmenims nuolat didėjant, RoActemra vartojimo intervalą mažinti iki skyrimo kas antrą savaitę arba gydymą RoActemra nutraukti, kol alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas sunormalės.  Iš naujo pradėti gydyti skiriant kartą per savaitę arba kas antrą savaitę, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.
Daugiau 3 bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Nutraukti RoActemra vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis rekomendacijomis daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršijus VNR.  Jei padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR išlieka (patvirtinus kartotinai tiriant, žr. 4.4 skyrių), gydymą RoActemra nutraukti.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR.	Gydymą RoActemra nutraukti.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau RoActemra negydytų pacientų, kurių absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^9/l$ )	Veiksmas
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai ANS pasidaro $> 1 \times 10^9/l$ , gydymą RoActemra atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
ANS < 0,5	Gydymą RoActemra nutraukti.

- Mažas trombocitų skaičius

Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius $\times 10^3/\mu l$ )	Veiksmas
50–100	Nutraukti RoActemra vartojimą.  Kai trombocitų skaičius $> 100 \times 10^3/\mu l$ , gydymą RoActemra atnaujinti skiriant kas antrą savaitę ir, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, dozės skyrimą dažninti iki karto per savaitę.
< 50	Gydymą RoActemra nutraukti.

## RA ir GLA

### Praleista dozė

Jeigu pacientas praleidžia po oda skiriamą kassavaitinę RoActemra injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę kitą numatyto dozavimo režimo dieną. Jeigu pacientas praleidžia po oda kas antrą savaitę skiriamą RoActemra injekciją ir praėjo mažiau kaip 7 dienos nuo numatytos dozės vartojimo dienos, jam ar jai reikia nurodyti vartoti praleistąją dozę iškart prisiminus, o kitą dozę vartoti kitą numatyto dozavimo režimo dieną.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės keisti nereikia.

#### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkštų sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkštų sutrikimas yra sunkus, RoActemra netirtas (žr. 5.2 skyrių). Šių ligonių inkštų funkciją reikia dažnai tikrinti.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Ligonių, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas RoActemra netirtas. Taigi, jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### *Vaikų populiacija*

RoActemra po oda leidžiamos farmacinės formos saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 1 metų neištirti. Duomenų nėra.

Dozę galima keisti tik laikui bėgant pastoviai keičiantis paciento kūno masei.

RoActemra galima vartoti vieną arba kartu su MTX.

#### *sJIA sergantiems pacientams*

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 12 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas savaitę, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas dvi savaites.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui.

Skiriant po oda vartojamos farmacinės formos RoActemra, pacientas turi sverti ne mažiau kaip 10 kg.

#### *pJIA sergantiems pacientams*

Rekomenduojamas dozavimas vyresniems kaip 12 metų 30 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra suleisti po oda 162 mg dozę kas 2 savaites, o mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams – suleisti po oda 162 mg dozę kas 3 savaites.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui.

### Dozės koregavimas dėl laboratorinių tyrimų nuokrypių (sJIA ir pJIA)

Jeigu būtina, reikia koreguoti kartu vartojamų MTX ir (arba) kitų vaistinių preparatų dozes arba nutraukti jų vartojimą, o tocilizumabo laikinai nevartoti, kol bus įvertinta klinikinė situacija. Kadangi sJIA ar pJIA sergantiems pacientams gali būti daug gretutinių būklių, kurios gali turėti įtakos laboratorinių rodmenų reikšmėms, pasireiškus šių rodmenų pokyčiams, sprendimas nutraukti tocilizumabo vartojimą turi būti priimtas po medicininio kiekvieno paciento būklės įvertinimo.

- Kepenų fermentų tyrimų pokyčiai

<b>Laboratorinė reikšmė</b>	<b>Veiksmas</b>
Daugiau 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR	Jeigu tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Šiems rodmenims esant nuolat padidėjusiems nurodytose ribose, RoActemra vartojimą nutraukti, kol ALT / AST aktyvumas taps normaliu.
Daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus viršija VNR	Jeigu tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Nutraukti RoActemra vartojimą iki rodmuo bus mažiau kaip 3 kartus didesnis už VNR ir vadovautis anksčiau pateiktomis rekomendacijomis, taikomomis kai rodmuo daugiau kaip 1, bet mažiau kaip 3 kartus viršija VNR.
Daugiau kaip 5 kartus viršija VNR	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

- Mažas absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)

<b>Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius <math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Veiksmas</b>
ANS > 1	Dozės nekeisti.
ANS nuo 0,5 iki 1	Laikinais nutraukti RoActemra vartojimą. Kai ANS tampa > $1 \times 10^9/l$ , gydymą RoActemra atnaujinti.
ANS < 0,5	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

- Mažas trombocitų skaičius

<b>Laboratorinė reikšmė (ląstelių skaičius <math>\times 10^3/\mu l</math>)</b>	<b>Veiksmas</b>
50 – 100	Jeigu tinka, keisti kartu vartojamo MTX dozę. Laikinais nutraukti RoActemra vartojimą. Kai trombocitų skaičius tampa > $100 \times 10^3/mkl$ gydymą RoActemra atnaujinti.
< 50	Gydymą RoActemra nutraukti. Sprendimas nutraukti RoActemra vartojimą sJIA ar pJIA sergantiems pacientams pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčiams turi būti priimtas po kiekvieno paciento būklės medicininio įvertinimo.

Tocilizumabo dozavimo dažnio mažinimas pasireiškus laboratorinių tyrimų pokyčių su sJIA ar pJIA sirgusiais pacientais netirtas.

Po oda leidžiamos farmacinės formos RoActemra saugumas ir veiksmingumas vaikams, kuriems yra kitos būklės, išskyrus sJIA ar pJIA, nenustatyti.

Turimi duomenys apie į veną vartojamos farmacinės formos vaistinį preparatą rodo, kad klinikinis pagerėjimas nuo gydymo RoActemra pradžios pasireiškia per 12 savaičių. Paciento, kurio būklė per tokį laikotarpį nepagerėja, tolesnis gydymas turi būti atidžiai persvarstytas.

#### Praleista dozė

Jeigu sJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti kassavaitinę RoActemra dozę po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės suleidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę kitai dozei numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti RoActemra dozę, kurią vartoja po oda kas dvi savaites, mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės leidimo laiko, jis turi susileisti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti jai numatytu laiku.

Jeigu pJIA sergantis pacientas vėluoja susileisti RoActemra po oda mažiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštimo laiko, jis turi susišvirkšti praleistąją dozę iš karto, kai tik prisimins, o kitą dozę susileisti numatytu laiku. Jeigu pacientas vėluoja susileisti RoActemra po oda daugiau kaip 7 dienas nuo numatyto dozės švirkštimo laiko arba nežino, kada jam reikia susileisti RoActemra, turi kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

#### Vartojimo metodas

RoActemra yra leidžiamas po oda.

Tinkamai apmokyti injekcijos atlikimo technikos pacientai gali patys leisti RoActemra, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tai yra tinkama. Visas užpildytame švirkštiklyje esantis tirpalo tūris (0,9 ml) turi būti suleistas po oda. Reikia keisti rekomenduojamas injekcijos sritys (pilvo, šlaunų ir žasto odoje), o vaisto niekada negalima švirkšti tose srityse, kur yra apgamų ar randų arba kurių oda jautri, sumušta, paraudusi, sukietėjusi ar nėra sveika.

Užpildyto švirkštiklio negalima purtyti.

Išsami RoActemra užpildyto švirkštiklio skyrimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje, taip pat žr. 6.6 skyrių.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi sunki infekcinė liga (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Po oda vartojamos farmacinės formos RoActemra nėra skirtas leisti į veną.

#### *Atsekamumas*

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti (ar nurodyti) prekinį paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### *Infekcinės ligos*

Pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant RoActemra, buvo pastebėta sunkių ir kartais mirtinų infekcinių ligų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydymą RoActemra draudžiama pradėti esant aktyviai infekcinei ligai (žr. 4.3 skyrių). Jei pacientas suseraga sunkia infekcine liga, RoActemra vartojimas turi būti nutraukiamas, kol infekcinė liga bus pagydyta (žr. 4.8 skyrių). Svarstant, ar gydyti RoActemra pacientus, kuriems buvo kartotinių ar lėtinių infekcinių

ligų arba yra gretutinių ligų (pvz., divertikulitas, diabetas ir intersticinė plaučių liga), kurios gali sudaryti palankias sąlygas infekcinių ligų atsiradimui, sveikatos priežiūros specialistams reikia būti atsargiems.

Gydant imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip RoActemra, rekomenduojama būti budriems, kad būtų laiku nustatytos sunkios infekcinės ligos, kadangi dėl ūminės fazės reaktantų slopinimo ūminio uždegimo požymiai ir simptomai gali būti susilpnėję. Tiriant, ar pacientui nėra galimos infekcinės ligos, reikia atsižvelgti į RoActemra poveikį C reaktyviajam baltymui (CRB), neutrofilams ir infekcijos požymiams bei simptomams. Pacientus ir sJIA ar pJIA sergančių vaikų tėvus (globėjus) reikia įspėti nedelsiant kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą atsiradus bet kokiems infekciją rodantiems simptomams, kad būtų užtikrintas greitas ligos įvertinimas ir paskirtas reikiamas gydymas.

#### *Tuberkuliozė*

Prieš pradėdant gydyti RoActemra preparatu, visus pacientus reikia iširti dėl latentinės tuberkuliozės (TB), kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais preparatais. Prieš pradėdant gydyti RoActemra preparatu, pacientus, kuriems yra latentinė TB, reikia gydyti įprastiniais vaistais nuo mikobakterijų. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams primename apie klaidingai neigiamos tuberkulino reakcijos odoje bei TB interferono gama kraujo tyrimo rezultato pavojų, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra nusilpęs.

Pacientams ir sJIA ar pJIA sergančių vaikų tėvams (globėjams) reikia patarti, kad jie kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu gydymo RoActemra metu arba po jo atsiranda galimai tuberkuliozės infekcijos požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs kosulys, išsekimas ar kūno masės mažėjimas, nežymus karščiavimas).

#### *Virusų reaktyvavimas*

Gauta pranešimų apie virusų (pvz., hepatito B viruso) reaktyvavimą, RA gydant biologiniais preparatais. Pacientai, kuriems atrankos metu buvo nustatyta hepatito viruso infekcijos žymenų, nebuvo įtraukiami į klinikinius RoActemra tyrimus.

#### *Divertikulito komplikacijos*

Gydant RoActemra, nedažnai gauta pranešimų apie divertikulų prakiurimą, kaip divertikulito komplikaciją (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientui yra buvęs žarnų išopėjimas ar divertikulitas, RoActemra reikia vartoti atsargiai. Jei pacientui atsiranda simptomų, galinčių rodyti komplikuotą divertikulitą, pavyzdžiui, pilvo skausmas, kraujavimas ir (arba) nepaaiškinamas vidurių pakitimas ir karščiavimas, pacientą reikia greitai tirti, kad anksti būtų nustatytas divertikulitas, kuris gali būti susijęs su virškinimo trakto prakiurimu.

#### *Padidėjusio jautrumo reakcijos*

Esama pranešimų, kad RoActemra vartojimas būna susijęs su sunkia padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Tokios reakcijos gali būti dar sunkesnės ir net gali lemti mirtį tiems pacientams, kuriems padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė ankstesnio gydymo RoActemra metu, net jei jiems buvo skirta premedikacija steroidais ir antihistamininiais preparatais. Jeigu pasireiškė anafilaksinė reakcija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, RoActemra vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, pradėti skirti tinkamą gydymą ir RoActemra daugiau nevartoti.

#### *Aktyvi kepenų liga ir kepenų funkcijos sutrikimas*

Gydymas RoActemra, ypač vartojant jį kartu su MTX, gali būti susijęs su padidėjusiu kepenų transaminazių aktyvumu, todėl svarstant aktyvia kepenų liga ar kepenų funkcijos sutrikimu sergančių ligonių gydymą, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

#### *Toksinis poveikis kepenims*

Gydant RoActemra yra dažnai pastebėtas trumpalaikis arba protarpinis nedidelis ir vidutinio laipsnio kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kartu su RoActemra vartojant potencialiai hepatotoksiškų vaistų (pvz., MTX) pastebėta, kad toks poveikis pasitaiko dažniau. Būtina



apsvarstyti, ar nevertėtų atlikti kitų kepenų funkcijos tyrimų, įskaitant bilirubino koncentracijos nustatymą, kai kliniškai svarbu.

Vartojant RoActemra yra pastebėta sunki vaisto sukelta kepenų pažeida, įskaitant ūminį kepenų nepakankamumą, hepatitą ir gelta (žr. 4.8 skyrių). Sunki kepenų pažeida pasireiškė nuo RoActemra gydymo pradžios praėjus nuo 2 savaičių iki daugiau nei 5 metų. Pastebėta kepenų nepakankamumo atvejų, dėl kurių kepenis reikėjo persodinti. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus kepenų pažeidos požymiams ar simptomams jie nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Svarstant, ar pradėti gydyti RoActemra preparatu pacientus, kurių ALT ar AST kiekis daugiau kaip 1,5 karto didesnis už VNR, reikia būti atsargiems. Ligonių, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas yra daugiau kaip 5 kartus didesnis už VNR, gydyti vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

RA, GLA, pJIA ar sJIA sergantiems pacientams per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ALT ir AST kiekį reikia tikrinti kas 4 – 8 savaites, paskui – kas 12 savaičių. Apie rekomenduojamus pakeitimus, įskaitant gydymo RoActemra nutraukimą, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumą žr. 4.2 skyriuje. ALT ar AST kiekiui padidėjus daugiau kaip 3–5 kartus už VNR, jei tai patvirtinta kartotiniu tyrimu, gydymą RoActemra reikia nutraukti.

#### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

Gydant RoActemra po 8 mg/kg kartu su MTX, sumažėjo neutrofilų ir trombocitų kiekis (žr. 4.8 skyrių). Ligoniams, anksčiau gydytiems NNF antagonistu, gali būti didesnis neutropenijos pavojus.

Nerekomenduojama pradėti gydyti anksčiau RoActemra negydytų pacientų, kurių ANS yra mažesnis kaip  $2 \times 10^9/l$ . Svarstant, ar pradėti gydyti RoActemra ligonius, kurių trombocitų skaičius yra sumažėjęs (t. y., trombocitų skaičius mažesnis kaip  $100 \times 10^3/\mu l$ ), reikia būti atsargiems. Ligonių, kurių ANS yra  $<0,5 \times 10^9/l$  arba trombocitų skaičius  $<50 \times 10^3/\mu l$ , toliau gydyti nerekomenduojama.

Sunki neutropenija gali būti susijusi su padidėjusia sunkių infekcinių ligų rizika, nors iki šiol su RoActemra vykdytų klinikinių tyrimų metu nebuvo aiškaus ryšio tarp sumažėjusio neutrofilų skaičiaus ir sunkių infekcinių ligų išsivystymo atvejų.

RA arba GLA sergantiems pacientams neutrofilų ir trombocitų skaičių reikia tikrinti nuo 4 iki 8 savaitės nuo gydymo pradžios, paskui – pagal įprastinę klinikinę praktiką. Dozių keitimo rekomendacijas, atsižvelgiant į ANS ir trombocitų skaičių, žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilų ir trombocitų skaičių sJIA ar pJIA sergančių pacientų kraujyje reikia stebėti antrosios injekcijos švirkštimo dieną ir po to, laikantis geros klinikinės praktikos gairių (žr. 4.2 skyrių).

#### *Lipidų rodmenys*

Gydant ligonius RoActemra, pastebėtas lipidų rodmenų padidėjimas, įskaitant bendrąjį cholesterolį, mažo tankio lipoproteinus (MTL), didelio tankio lipoproteinus (DTL) ir trigliceridus (žr. 4.8 skyrių). Daugumai ligonių aterosogeninių rodmenų nepadaugėjo, o bendrojo cholesterolio padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistais.

RA arba GLA sergančius pacientus pradėjus gydyti RoActemra, po 4–8 savaičių reikia tikrinti lipidų koncentraciją. Pacientus reikia gydyti pagal vietines klinikines hiperlipidemijos gydymo rekomendacijas.

#### *Nervų sistemos sutrikimai*

Gydytojai turi budriai stebėti, ar neatsiranda simptomų, galinčių rodyti naujai prasidedančius centrinės sistemos sutrikimus, susijusius su demielinizacija. Ar RoActemra gali sukelti demielinizaciją centrinėje nervų sistemoje, kol kas nežinoma.

### *Piktybiniai navikai*

RA sergantiems ligoniams yra didesnis pavojus susirgti piktybiniais navikais. Imuninės sistemos atsaką keičiantys vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų pavojų.

### *Vakcinacija*

Gydant RoActemra, gyvosiomis ir gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis neturėtų būti skiepijama, nes klinikinis saugumas nenustatytas. Atsitiktinių imčių atviro klinikinio tyrimo metu RA sirgę suaugę pacientai, gydyti RoActemra ir MTX, gebėjo įgyti veiksmingą imunininį atsaką tiek į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, tiek ir į stabiligės anatoksino vakciną: šis atsakas buvo panašus į vien tik MTX vartojusių pacientų atsaką. Rekomenduojama, kad visi, bet ypač senyvi, pacientai prieš pradėdami gydyti RoActemra būtų paskiepyti visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis, atsižvelgiant į šiuolaikines imunizacijos rekomendacijas. Laikotarpis tarp skiepijimo gyvosiomis vakcinomis ir gydymo RoActemra pradžios turi atitikti šiuolaikines vakcinacijos rekomendacijas dėl imuninę sistemą slopinančių preparatų vartojimo.

### *Širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika*

RA sergantiems asmenims būna padidėjęs širdies ir kraujagyslių sutrikimų pavojus, todėl imantis įprastinių sveikatos priežiūros priemonių, šiuos rizikos veiksnius (pvz., hipertenziją, hiperlipidemiją) reikia šalinti.

### *Derinimas su NNF antagonistais*

Nėra jokios RoActemra vartojimo su NNF antagonistais ar kitais biologiniais preparatais RA sergantiems pacientams gydyti patirties. RoActemra vartoti su kitais biologiniais preparatais nerekomenduojama.

### *GLA*

Ūminių ligos atkryčių gydymui RoActemra monoterapijos skirti negalima, kadangi veiksmingumas tokiam atveju nenustatytas. Gliukokortikoidai turi būti skiriami gydytojo sprendimu ir vadovaujantis medicinos praktikos gairėmis.

### *sJIA*

Makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS) yra pavojų gyvybei keliantis sutrikimas, galintis pasireikšti sJIA sergantiems pacientams. Su aktyvų MAS epizodą patiriančiais pacientais RoActemra klinikinių tyrimų metu netirtas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Vienkartinės 10 mg/kg RoActemra dozės vartojimas kartu su 10–25 mg MTX kartą per savaitę klinikai reikšmingo poveikio MTX ekspozicijai neturėjo.

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, jokio MTX, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ar kortikosteroidų poveikio RoActemra klirensui RA sergančių pacientų organizme nenustatyta. Kumuliacinės kortikosterodo dozės poveikio RoActemra ekspozicijai GLA sergančių pacientų organizme nepastebėta.

Citokinai, pavyzdžiui, IL-6, slopina kepenų CYP450 fermentų ekspresiją, tai skatina lėtinį uždegimą. Todėl pradėjus gydyti stipriais citokinus slopinančiais vaistais, pavyzdžiui, RoActemra, CYP450 ekspresija gali atsinaujinti.

*In vitro* tyrimų žmogaus hepatocitų kultūroje duomenys rodo, kad IL-6 mažina CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 fermentų ekspresiją. RoActemra šių fermentų ekspresiją normalizuoja.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo RA sergantys pacientai, metu paskyrus vienkartinę RoActemra dozę, po vienos savaitės simvastatino (CYP3A4 substrato) koncentracija sumažėjo 57 % ir tapo panašia ar nedaug didesne už simvastatino koncentraciją sveikiems savanoriams.

Pradedant ar baigiant gydyti RoActemra pacientus, vartojančius vaistinių preparatų, kurie yra ividividualiai priderinti ir yra metabolizuojami CYP450 3A4, 1A2 ar 2C9 (pvz., metilprednizolono, deksametazono [nepamirštant geriamųjų gliukokortikoidų nutraukimo sindromo galimybės], atorvastatino, kalcio kanalų blokatorių teofilino, varfarinos, fenprokumono, fenitoino, ciklosporino ar benzodiazepinų), reikia atidžiai stebėti nes gydomajam poveikiui palaikyti gali tekti didinti dozes. Kadangi RoActemra pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) yra palyginti ilgas, jo poveikis CYP450 fermentų aktyvumui gali išlikti keletą savaičių po gydymo nutraukimo.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius.

##### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie RoActemra vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad didelė dozė sukelia padidėjusį savaiminių persileidimų, gemalo ar vaisiaus žūties pavojų (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

RoActemra nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Ar RoActemra prasiskverbia į moters pieną, nežinoma. RoActemra išsiskyrimas į gyvūnų patelių pieną netirtas. Sprendžiant tęsti ar nutraukti žindymą ar tęsti ar nutraukti gydymą RoActemra preparatu, reikia atsižvelgti į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo RoActemra preparatu naudą moteriai.

##### Vaisingumas

Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys RoActemra poveikio vaisingumui nerodo.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

RoActemra gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai (žr. 4.8 skyrių apie svaigulį).

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Saugumo pobūdis yra nustatytas remiantis 4510 RoActemra klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų duomenimis; dauguma šių pacientų dalyvavo RA klinikiniuose tyrimuose (n = 4009), likusieji – GLA (n = 149), pJIA (n = 240) ar sJIA (n = 112) klinikiniuose tyrimuose. Saugumo pobūdis skiriant RoActemra pagal visas šias indikacijas išlieka panašus ir nediferencijuojamas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, hipertenzija ir ALT koncentracijos padidėjimas.

Sunkiausios NRV buvo sunkios infekcinės ligos, divertikulito komplikacijos ir padidėjusio jautrumo reakcijos.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų ir (arba) RoActemra vartojimo po vaisto pateikimo į rinką metu gautuose spontaniniuose pranešimuose, literatūroje aprašytuose atvejuose bei neintervencinių tyrimų programų metu pastebėtos NRV yra išvardintos I lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekviena NRV yra priskirta tam tikrai dažnio kategorijai, apibūdinamai taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. NRV, pasireiškusių RoActemra gydytiems pacientams, sąrašas

MedDRA Organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	Celiulitas, pneumonija, burnos paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė	Divertikulitas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Leukopenija, neutropenija, hipofibrinogenemija		
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija (mirtina) <sup>1, 2, 3</sup>
Endokrininiai sutrikimai			Hipotirozė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipercholesterolemija*		Hipertrigliceridemija	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys		
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, dusulys		
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, burnos išopėjimas, gastritas	Stomatitas, skrandžio opa	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Vaisto sukelta kepenų pažeidimas, hepatitas, gelta Labai reti: kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas <sup>3</sup>
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų akmenligė	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija	Periferinė edema, padidėjusio jautrumo reakcija		

MedDRA Organų sistemų klasė	Pasirenkamųjų terminų dažnio kategorijos			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Tyrimai		Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kūno svorio padidėjimas, bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas*		

\* įskaičiuoti padidėjimų atvejai, nustatyti įprastos laboratorinės stebėsenos metu (žiūrėkite aprašymą žemiau)

<sup>1</sup> žr. 4.3 skyrių.

<sup>2</sup> žr. 4.4 skyrių.

<sup>3</sup> ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta poregistracinės stebėsenos metu, tačiau kontroliuotų klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta. Ši dažnio kategorija buvo apytikriai apskaičiuota kaip viršutinė 95 % pasikliautinio intervalo riba, apskaičiuota remiantis bendru pacientų, gydytų tocilizumabu klinikinių tyrimų metu, skaičiumi.

### Vartojimas po oda

#### **RA**

Po oda leidžiamo RoActemra saugumas RA sergantiems pacientams buvo tirtas dvigubai koduoto, kontroliuoto, daugiacentrio SC-I klinikinio tyrimo metu. SC-I tyrimas buvo ne prastesnio poveikio nustatymo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas kartą per savaitę vartojamos 162 mg RoActemra dozės veiksmingumas ir saugumas, lyginant su 8 mg/kg kūno svorio intraveninio RoActemra poveikiu, 1 262 RA sergantiems pacientams. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne biologiniais LMVNR. Nustatytas po oda leidžiamo tocilizumabo saugumas ir imunogeniškumas buvo panašūs į žinomus intraveninio RoActemra saugumo duomenis; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujamų reakcijų nepastebėta (žr. 1 lentelę). Po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusiems pacientams pastebėta dažnesnių injekcijos vietos reakcijų, lyginant su gavusiais placebo poodines injekcijas pacientais intraveninio vaistinio preparato grupėje.

#### *Injekcijos vietos reakcijos*

Per 6 mėnesių trukmės kontroliuojamąjį SC-I tyrimo laikotarpį injekcijos vietos reakcijų pasireiškė, atitinkamai, 10,1 % (64 atvejai iš 631) ir 2,4 % (15 atvejų iš 631) dažniu po oda leidžiamo RoActemra ir po oda leidžiamo placebo (intraveninio vaistinio preparato grupėje) kartą per savaitę vartojusiems pacientams. Šios injekcijos vietos reakcijos (įskaitant eritemą, niežėjimą, skausmą ir hematomą) buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dauguma šių reakcijų praėjo savaime neskiriant jokio gydymo ir nė dėl vienos iš jų neprireikė nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimo.

#### *Imunogeniškumas*

SC-I tyrimo 6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo laikotarpio metu iš viso 625 pacientams, vartojusiems RoActemra (po 162 mg vieną kartą per savaitę), buvo tiriami antikūnai prieš RoActemra. Penkiems (0,8 %) pacientams nustatyta antikūnų prieš RoActemra; iš jų visiems nustatyta neutralizuojančiųjų antikūnų prieš RoActemra. Vienam (0,2 %) pacientui nustatytas IgE antikūnų izotipas.

SC-II tyrimo 6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo laikotarpio metu iš viso 434 pacientams, vartojusiems RoActemra (po 162 mg kas antrą savaitę), buvo tiriami antikūnai prieš RoActemra. Septyniems (1,6 %) pacientams nustatyta antikūnų prieš RoActemra; šešiams iš jų (1,4 %) nustatyta neutralizuojančiųjų antikūnų prieš RoActemra. Keturiems (0,9 %) pacientams nustatytas IgE antikūnų izotipas.

Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo nepastebėta.

### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

#### *Neutrofilai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius nustatytas 2,9 % pacientų, vartojusių po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę.

Aiškaus ryšio tarp mažesnio kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius ir sunkių infekcijų pasireiškimo nenustatyta.

#### *Trombocitai*

6 mėnesių trukmės RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, nė vienam iš po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų nenustatyta  $50 \times 10^3 / \mu l$  ar mažesnio trombocitų skaičiaus.

#### *Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas, atitinkamai, 6,5 % ir 1,4 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų.

#### *Lipidų rodmenys*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamojo RoActemra SC-I tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, 19 % po oda leidžiamą vaistinio preparato formą kartą per savaitę vartojusių pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), o 9 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl).

### Vartojimas po oda

#### sJIA

Po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 51 sJIA sirgusių vaiką (nuo 1 iki 17 metų amžiaus). Apibendrinant, nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios sJIA sirgusiems pacientams buvo panašaus tipo kaip ir pasireiškusios RA sirgusiems pacientams (žr. anksčiau poskyrį "Nepageidaujamas poveikis").

#### *Infekcinės ligos*

Infekcinių ligų dažnis sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems po oda vartojama RoActemra farmacine forma, buvo panašus kaip ir sJIA sirgusiems pacientams, gydytiems į veną vartojama RoActemra farmacine forma.

#### *Injekcijos vietos reakcijos (IVR)*

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikiniame tyrime (WA28118) iš viso 41,2 % (21 iš 51) sJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą RoActemra. Dažniausios IVR buvo eritema, niežėjimas, skausmas ir patinimas injekcijos vietoje. Dauguma pastebėtų IVR buvo 1-ojo laipsnio reiškiniai, visais atvejais IVR buvo nesunkios, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozės vartojimą.

#### *Imunogeniškumas*

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikiniame tyrime (WA28118) 46 iš 51 (90,2 %) paciento, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo atliktas antikūnų prieš tocilizumabą tyrimas, buvo atliktas bent vienas tyrimas po pradinio įvertinimo. Nė vieno paciento organizme antikūnų prieš tocilizumabą nesusidarė.

#### *Laboratorinių tyrimų nuokrypiai*

52 savaitių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu neutrofilų skaičius iki mažesnio kaip  $1 \times 10^9 / l$  sumažėjo 23,5 % pacientų, gydytų po oda vartojama RoActemra farmacine forma. 2 % pacientų, gydytų po oda vartojama RoActemra farmacine forma, trombocitų skaičius sumažėjo iki mažesnio kaip  $100 \times 10^3 / \mu l$ . Po oda vartojama RoActemra

farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas  $\geq 3 \times$  VNR padidėjo, atitinkamai, 9,8 % ir 4,0 % pacientų.

#### *Lipidų rodmenys*

52 savaičių trukmės atviro po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo (WA28118) metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 130$  mg/dl nustatytas 23,4 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 200$  mg/dl nustatytas 35,4 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

#### Vartojimas po oda

##### **pJIA**

Be to, po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos saugumo savybės buvo vertintos tiriant 52 pJIA sirgusius vaikus. Bendroji pacientų ekspozicija RoActemra pJIA sirgusių pacientų visos ekspozicijos populiacijoje buvo 184,4 pacientų - metų į veną vartojamos farmacinės formos grupėje ir 50,4 pacientų - metų po oda vartojamos tocilizumabo farmacinės formos grupėje. Apibendrinant, saugumo savybės, nustatytos tiriant pJIA sirgusius pacientus, atitiko žinomus RoActemra saugumo duomenis, išskyrus IVR (žr. 1 lentelę). pJIA sirgusiems pacientams IVR pasireiškė dažniau, po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos grupėje, lyginant su suaugusiais RA sirgusiais pacientais.

#### *Infekcinės ligos*

Po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos klinikiniam tyrimui infekcinių ligų dažnis pJIA sirgusiems ir po oda vartojama RoActemra gydytiems pacientams buvo panašus, lyginant su pJIA sirgusiais ir į veną vartojama RoActemra gydytais pacientais.

#### *Injekcijos vietos reakcijos*

Iš viso 28,8 % (15 iš 52) pJIA sirgusių pacientų patyrė IVR į po oda vartotą RoActemra. Šios IVR pasireiškė 44 % pacientų, svėrusių  $\geq 30$  kg, lyginant su 14,8 % pacientų, svėrusių mažiau nei 30 kg. Dažniausios IVR buvo injekcijos vietos raudonė (eritema), patinimas, hematoma, skausmas ir niežėjimas. Visos pastebėtos IVR buvo nesunkūs 1-ojo laipsnio reiškiniai, nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo ar atidėti dozės vartojimo.

#### *Imunogeniškumas*

Po oda vartojamos RoActemra farmacinės formos klinikiniam tyrimui 5,8 % (3 iš 52) pacientų organizme susidarė neutralizuojantieji antikūnai prieš tocilizumabą, tačiau tai sunkių ar kliniškai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų nesukėlė. Iš šių 3 pacientų 1 pacientas iš šio klinikinio tyrimo buvo pašalintas. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinų nestebėta.

#### *Laboratorinių tyrimų nuokrypiai*

Atliekant įprastą laboratorinę visos ekspozicijos RoActemra populiacijos stebėseną nustatyta, kad 15,4 % pacientų, gydytų po oda vartojama RoActemra farmacine forma, neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažesnio nei  $1 \times 10^9 / l$ . Po oda vartojama RoActemra farmacine forma gydytų pacientų kraujyje ALT arba AST aktyvumas  $\geq 3 \times$  VNR padidėjo, atitinkamai, 9,6 % ir 3,8 % pacientų. Nė vienam pacientui, gydytam po oda vartojama RoActemra, trombocitų skaičius nesumažėjo iki  $< 50 \times 10^3 / \mu l$ .

#### *Lipidų parametrai*

Po oda vartojamos farmacinės formos klinikinio tyrimo metu, MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 130$  mg/dl nustatytas 14,3 % pacientų, o bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas nuo pradinės iki  $\geq 200$  mg/dL nustatytas 12,8 % pacientų bet kuriuo gydymo metu.

#### Vartojimas po oda

##### **GLA**

Po oda leidžiamo RoActemra saugumas yra tirtas vieno III fazės klinikinio tyrimo (WA28119) metu, kuriame dalyvavo 251 GLA sergantis pacientas. Šio klinikinio tyrimo 12 mėnesių trukmės dvigubai koduotos ir placebo kontroliuotos fazės metu bendra pacientų - metų trukmė visuose RoActemra

gydytose populacijose buvo 138,5 pacientų - metų. Bendrieji saugumo duomenys, stebėti RoActemra gydymo grupėse, atitiko žinomus RoActemra saugumo duomenis (žr. 1 lentelę).

#### *Infekcijos*

Infekcijos ar sunkios infekcijos reiškinų dažnis tarp RoActemra vieną kartą per savaitę gydymo grupių buvo subalansuotas (200,2 / 9,7 reiškinio 100 pacientų - metų), lyginant su placebo ir 26 savaitių trukmės gydymo prednizonu mažinamomis dozėmis deriniu (156,0 / 4,2 reiškinio 100 pacientų - metų) ir placebo derinyje su 52 savaitių trukmės gydymu prednizonu mažinamomis dozėmis (210,2 / 12,5 reiškinio 100 pacientų - metų).

#### *Injekcijos vietos reakcijos*

Po oda leidžiamo RoActemra vieną kartą per savaitę vartojusiųjų grupėje iš viso 6 % (6 atvejai iš 100) pacientų nustatyta injekcijos vietos reakcijų. Sunkių injekcijos vietos reakcijų ar tokių, dėl kurių reikėtų nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, nenustatyta.

#### *Imunogeniškumas*

Vienam pacientui RoActemra vieną kartą per savaitę gydymo grupėje (1,1 %; 1 iš 95) nustatyta neutralizuojančių antikūnų prieš RoActemra, tačiau tai nebuvo IgE antikūnų izotipas. Šiam pacientui padidėjusio jautrumo ar injekcijos vietos reakcijų nepasireiškė.

#### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

##### *Neutrofilai*

12 mėnesių trukmės kontroliuoto RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius nustatytas 4 % RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupės pacientų. To nebuvo stebėta nė vienoje placebo su plus prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje.

##### *Trombocitai*

12 mėnesių trukmės RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, vienam RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje vienam (1%, 1 iš 100) pacientui nustatytas vienas praeinantis trombocitų skaičiaus sumažėjimo mažiau kaip  $100 \times 10^3 / \mu l$  atvejis, nesusijęs su kraujavimu. Trombocitų skaičiaus sumažėjimo iki mažiau kaip  $100 \times 10^3 / \mu l$  atvejų nė vienoje placebo su prednizonu mažinamomis dozėmis gydymo grupėje nestebėta.

##### *Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas*

12 mėnesių trukmės kontroliuoto RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau pastebėtas 3 % pacientų, lyginant su 2 % gydymo placebo su 52 savaitių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupės pacientų, o gydymo placebo su 26 savaitių trukmės prednizonu mažinamomis dozėmis grupėje tokių atvejų nebuvo.

##### *Lipidų rodmenys*

12 mėnesių trukmės kontroliuoto RoActemra klinikinio tyrimo metu atliekant įprastus laboratorinius tyrimus, RoActemra po oda vieną kartą per savaitę gydymo grupėje 34 % pacientų pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), o 15 % pacientų pasireiškė ilgalaikis MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl).

#### *Vartojimas į veną*

##### **RA**

Tocilizumabo saugumas buvo tirtas keturių placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų (II, III, IV ir V tyrimų), vieno MTX kontroliuoto tyrimo (I tyrimo) ir šių tyrimų tęstinių laikotarpių metu (žr. 5.1 skyrių).

Keturių klinikinių tyrimų (I, III, IV ir V tyrimų) dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio trukmė buvo 6 mėnesiai, o vieno tyrimo (II tyrimo) – iki 2 metų. Dvigubai koduotų kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 774 pacientai buvo gydyti RoActemra 4 mg/kg doze kartu su MTX, 1 870 pacientų –



RoActemra 8 mg/kg doze kartu su MTX ar kitais LMVNR, o 288 pacientai – vien tik RoActemra 8 mg/kg doze.

Į ilgalaikės vaistinio preparato ekspozicijos populiacijos analizę buvo įtraukti visi pacientai, gavę bent vieną RoActemra dozę arba dvigubai koduoto kontroliuojamo laikotarpio, arba šių tyrimų atvirojo tęstinio laikotarpio metu. Iš 4 009 šios populiacijos pacientų, 3 577 buvo gydyti mažiausiai 6 mėnesius, 3 296 – mažiausiai vienerius metus, 2 806 – mažiausiai 2 metus, o 1 222 – 3 metus.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Infekcinės ligos*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, visų infekcijų, apie kurias gauta pranešimų gydant RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, dažnis buvo 127 atvejai iš 100 pacientų metų, palyginti su 112 atvejų iš 100 pacientų metų placebo ir LMVNR grupėje. Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, gydant RoActemra bendrasis infekcinių ligų dažnis buvo 108 atvejai 100 pacientų ekspozicijos metų.

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis gydant RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR buvo 5,3 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, palyginti su 3,9 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų placebo ir LMVNR grupėje. Monoterapijos tyrimo duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis RoActemra grupėje buvo 3,6 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų, o MTX grupėje – 1,5 atvejo iš 100 paciento ekspozicijos metų.

Ilgalaikės vaistinio preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis sunkių infekcijų (bakterinių, virusinių ir grybelinių) dažnis buvo 4,7 atvejo 100 pacientų metų. Sunkios infekcinės ligos, apie kurias gauta pranešimų, kai kurios lėmusios pacientų mirtį, buvo aktyvi tuberkuliozė, kuri galėjo pasireikšti kaip plaučių arba ekstrapulmoninė liga, invazinė plaučių infekcija, įskaitant kandidozę, aspergiliozę, kokcidioidomikozę ir *pneumocystis jirovecii* infekciją, pneumonija, celiulitas, juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*), gastroenteritas, divertikulitas, sepsis ir bakterinis artritas. Gauta pranešimų ir apie oportunistinių infekcijų atvejus.

##### *Intersticinė plaučių liga*

Susilpnėjusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Buvo gauta pranešimų esant vaistiniam preparatui rinkoje apie intersticinę plaučių ligą (taip pat pneumonitą ir plaučių fibrozę), kai kurios jų baigėsi mirtimi.

##### *Virškinimo trakto perforacija*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu gydant RoActemra, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,26 atvejo 100 pacientų metų. Ilgalaikės preparato ekspozicijos populiacijos duomenimis, bendrasis virškinimo trakto perforacijų dažnis buvo 0,28 atvejo 100 pacientų metų. Gydant RoActemra, virškinimo trakto perforacijų atvejai pirmiausia buvo pranešami kaip divertikulito komplikacijos, įskaitant išplitusį pūlinį peritonitą, apatinės virškinimo trakto dalies perforaciją, fistulę ir abscesą.

##### *Reakcijos į infuziją*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, nepageidaujamų reiškinių, susijusių su infuzija (reiškinių, atsiradusių infuzijos metu arba 24 valandų laikotarpiu po jos), pastebėta 6,9 % pacientų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR grupėje ir 5,1 % pacientų placebo ir LMVNR grupėje. Reiškiniai, pastebėti infuzijos metu, buvo pirminės hipertenzijos atvejai; reiškiniai, pastebėti 24 valandų laikotarpiu po infuzijos pabaigos, buvo galvos skausmas ir odos reakcijos (bėrimas, dilgėlinė). Šie reiškiniai gydymo vaistiniu preparatu neribojo.

Anafilaksinių reakcijų (iš viso pasireiškusių 8 iš 4009 pacientų, t. y., 0,2 %) dažnis buvo keliskart didesnis gydant 4 mg/kg doze negu gydant 8 mg/kg doze. Kliniškai reikšmingų padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su gydymu tocilizumabu, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, iš viso užregistruota 56 iš 4009 pacientų (1,4 %), gydytų RoActemra kontroliuojamųjų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu. Šios reakcijos dažniausiai pastebėtos atliekant antrąją–penktąją RoActemra infuziją (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos, pranešta apie mirtį lėmusios anafilaksijos atvejį intraveninio RoActemra vartojimo metu (žr. 4.4 skyrių).

#### *Imunogeniškumas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu iš viso 2 876 ligoniams atliktas testas antikūnams prieš RoActemra nustatyti. Iš 46 (1,6 %) ligonių, kuriems atsirado antikūnų prieš RoActemra, šešiams pasireiškė mediciniškai reikšminga padidėjusio jautrumo reakcija; penkiems iš jų dėl jos reikėjo visiškai nutraukti gydymą. 30 ligonių (1,1 %) atsirado neutralizuojančių antikūnų.

#### *Kraujo rodmenų pokyčiai*

##### *Neutrofilai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip  $1 \times 10^9/l$  neutrofilų skaičius nustatytas 3,4 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 0,1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Maždaug pusei pacientų, kurių ANS tapo  $< 1 \times 10^9/l$ , tai įvyko per 8 savaites nuo gydymo pradžios. Sumažėjimas žemiau  $0,5 \times 10^9/l$  užregistruotas 0,3 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR. Gauta pranešimų apie infekcinių ligų, esant neutropenijai, atvejus.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, neutrofilų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

##### *Trombocitai*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, mažesnis kaip  $100 \times 10^3/\mu l$  trombocitų skaičius nustatytas 1,7 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir < 1 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR. Šis sumažėjimas nebuvo susijęs su kraujavimu.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, trombocitų skaičiaus sumažėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Vaistui jau esant rinkoje labai retai gauta pranešimų apie pancitopenijos atvejus.

#### *Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, laikinas ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3 kartus virš VNR pastebėtas 2,1 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg, ir 4,9 % pacientų, gydytų MTX, taip pat 6,5 % pacientų, gydytų RoActemra po 8 mg/kg kartu su LMVNR, ir 1,5 % pacientų, vartojusių placebo ir LMVNR.

Prie RoActemra monoterapijos pridėjus potencialiai hepatotoksiškų vaistų (pvz., MTX), šių fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų padažnėjo. ALT ar AST aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 5 kartus virš VNR pastebėtas 0,7 % pacientų, gydytų vien RoActemra, ir 1,4 % pacientų, gydytų RoActemra kartu su LMVNR; daugumai jų gydymas RoActemra buvo visiškai nutrauktas. Dvigubai koduoto, kontroliuojamo tyrimo laikotarpio metu netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimo virš viršutinės normos ribos, matuojant ją kaip įprastą laboratorinį parametą, dažnis pacientams, gydytiems 8 mg/kg kūno svorio RoActemra doze ir kartu LMVNR, buvo 6,2 %. Netiesioginio bilirubino koncentracija nuo 1 iki 2 kartų viršijo VNR iš viso 5,8 % pacientų, o 0,4 % pacientų šis padidėjimas VNR viršijo daugiau kaip 2 kartus.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

#### *Lipidų rodmenys*

6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų tyrimų laikotarpiu dažnai gauta pranešimų apie lipidų, pavyzdžiui, bendrojo cholesterolio, trigliceridų, MTL cholesterolio ir (arba) DTL cholesterolio, kiekio padidėjimą. Įprastos laboratorinės stebėsenos metu nustatyta, kad maždaug 24 % pacientų, gydytų

RoActemra klinikinių tyrimų metu, pasireiškė ilgalaikis bendrojo cholesterolio kiekio padidėjimas  $\geq 6,2$  mmol/l, o 15 % – ilgalaikis MTL padaugėjimas iki  $\geq 4,1$  mmol/l. Lipidų padaugėjimą mažino gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistais.

Dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo laikotarpio ir ilgalaikės preparato ekspozicijos duomenimis, lipidų rodiklių padidėjimo pobūdis ir dažnis atitiko šiuos rodiklius, nustatytus 6 mėnesių trukmės kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

#### *Piktybiniai navikai*

Galimam piktybinių navikų padažnėjimui po gydymo RoActemra įvertinti klinikinių duomenų nepakanka. Šiuo metu atliekamas ilgalaikio saugumo įvertinimas.

#### *Odos reakcijos*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje, retai pasitaikė *Stevens – Johnson* sindromas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Apie RoActemra perdozavimą duomenų turima nedaug. Gautas vienas pranešimas apie atsitiktinį perdozavimą, kai daugine mieloma sergantis pacientas gavo vienkartinę 40 mg/kg dozę į veną. Jokių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta.

Sveikiems savanoriams, kurie gavo vienkartinę dozę, siekiančią 28 mg/kg, jokių sunkių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta, nors pasitaikė neutropenija, dėl kurios reikėjo riboti dozę.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai; ATC kodas – L04AC07.

#### Veikimo mechanizmas

RoActemra specifiskai jungiasi tiek prie tirpių, tiek prie susijungusių su membrana IL-6 receptorių (sIL-6R ir mIL-6R). Nustatyta, kad RoActemra slopina signalo perdavimą per sIL-6R ir mIL-6R. IL-6 yra pleotropinis uždegimą palaikantis citokinas, kurį gamina įvairios ląstelės, įskaitant T ir B ląsteles, monocitus ir fibroblastus. IL-6 dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, pavyzdžiui, T ląstelių aktyvinime, imunoglobulinų sekrecijos skatinime, kepenų ūminės fazės baltymų sintezės skatinime ir kraujodaros skatinime. IL-6 dalyvauja ligų patogenezėje, įskaitant uždegimu pasireiškiančias ligas, osteoporozę ir navikus.

#### Farmakodinaminis poveikis

RA klinikinių tyrimų su RoActemra metu buvo stebėtas greitas CRB, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG), serumo amiloido A (SAA) ir fibrinogeno kiekio sumažėjimas. Gydymas RoActemra buvo susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, neišėinančiu iš normalių ribų; tai sutinka su poveikiu ūminės fazės reaktantams. Pastebėtas hemoglobino kiekio padaugėjimas; tai įvyksta dėl to, kad RoActemra mažina IL-6 skatinamąjį poveikį hepcidino gamybai, dėl to padidėja geležies prieinamumas. RoActemra gydytiems ligoniams CRB sumažėjimas iki normalių ribų pastebėtas jau po dviejų savaičių, šis sumažėjimas išlieka, kol gydoma.

GLA klininio tyrimo WA28119 metu buvo stebėtas panašiai greitas CRB ir ENG mažėjimas, kartu šiek tiek didėjant vidutinei hemoglobino koncentracijai eritrocite. Sveikiems savanoriams skiriant nuo 2 mg/kg iki 28 mg/kg kūno svorio intraveninio RoActemra ir nuo 81 mg iki 162 mg poodinio RoActemra dozes, absoliutus neutrofilų skaičius sumažėjo iki mažiausių reikšmių praėjus 2-5 dienoms nuo vaisto vartojimo. Vėliau neutrofilų skaičius atsistatė iki pradinių reikšmių, atsistatymas priklausė nuo vartotos dozės. RA arba GLA sergantiems pacientams neutrofilų skaičiaus kitimo pobūdis po RoActemra vartojimo buvo panašus kaip ir sveikiems tiriamiesiems asmenims (žr. 4.8 skyrių).

#### Vartojimas po oda

#### **RA**

#### Klinikinis veiksmingumas

Po oda leidžiamo RoActemra veiksmingumas lengvinant RA požymius ir simptomus bei sukeltą radiologinį atsaką buvo įvertintas atlikus du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, kontroliuojamuosius, daugiacentrius tyrimus. Į I tyrimą (SC-I) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 4 skausmingi ir 4 patinę sąnariai. Visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas ne biologiniais LMVNR. Į II tyrimą (SC-II) buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai.

Pakeitus vaistinio preparato vartojimą iš 8 mg/kg kūno svorio intraveninės dozės kartą kas 4 savaites į 162 mg poodinę dozę kartą per savaitę, pasikeis vaistinio preparato ekspozicija. Šis pokytis priklausys nuo paciento kūno svorio (bus didesnis mažo kūno svorio pacientams ir mažesnis didelio kūno svorio pacientams), tačiau klinikinis atsakas yra panašus į nustatytą intraveniniu vaistiniu preparatu gydytiems pacientams.

#### Klinikinis atsakas

SC-I tyrimo metu buvo vertinamas poveikis vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantiems pacientams, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. SC-I tyrimo metu 1 262 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg RoActemra dozė po oda kartą per savaitę, arba 8 mg/kg kūno svorio RoActemra dozė į veną kas keturias savaites, kartu su ne biologiniais LMVNR. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas ARK20 atsakas, dalies skirtumas. SC-I tyrimo rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. ARK atsakai, nustatyti SC-I tyrimo metu po 24 savaičių (procentinė pacientų dalis)

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ po oda 162 mg kartą per savaitę + LMVNR N=558	TCZ į veną 8 mg/kg + LMVNR N=537
ARK20 po 24 sav.	69,4%	73,4%
Svorinis skirtumas (95% PI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ARK50 po 24 sav.	47,0%	48,6%
Svorinis skirtumas (95% PI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ARK70 po 24 sav.	24,0%	27,9%
Svorinis skirtumas (95% PI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumabas

a = Protokolo reikalavimus atitinkanti populiacija

SC-I tyrimo metu pacientams nustatytas vidutinis Ligos aktyvumo balas (LAB28) prieš pradėdant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,6 ir 6,7 po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo vaistinio preparato

vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių abejose tiriamosiose grupėse nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,5 nuo pradinių reikšmių (vidutinis pagerėjimas); panašiai daliai pacientų pasiekta LAB28 klinikinė remisija (LAB28 < 2,6) po oda leidžiamo (38,4 %) ir į veną leidžiamo preparato (36,9 %) vartojusiųjų grupėse.

#### *Radiologinis atsakas*

Rentgenologinis atsakas skiriant po oda leidžiamo RoActemra buvo įvertintas atlikus dvigubai koduotą, kontroliuojamąjį, daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo aktyviu RA sergantys pacientai (SC-II tyrimas). Į SC-II tyrimą buvo įtraukiami vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu RA sergantys pacientai, kuriems klinikinis atsakas į ankstesnį gydymą nuo reumato, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR, buvo nepakankamas; maždaug 20 % pacientų nustatytas nepakankamas atsakas vartojant bent vieną NNF inhibitorių. Į tyrimą buvo įtraukiami > 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatytas aktyvus RA remiantis ARK kriterijais ir kuriems tyrimo pradžioje buvo bent 8 skausmingi ir 6 patinę sąnariai. SC-II tyrimo metu 656 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo paskirta arba 162 mg RoActemra dozė po oda kas antrą savaitę, arba placebo derinant su ne biologiniais LMVNR.

SC-II tyrimo metu struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas radiologiškai ir išreiškiamas van der Heijde modifikuoto vidutinio bendrojo Sharp balo (mTSS) pokyčiu nuo pradinių reikšmių. Po 24 savaičių nustatytas struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas, o po oda leidžiamo RoActemra vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis radiologinis progresavimas, lyginant su placebo grupe (vidutinis mTSS 0,62, lyginant su 1,23;  $p = 0,0149$  (*van Elteren*)). Šie rezultatai panašūs į gautuosius pacientams, kurie vartojo į veną leidžiamo RoActemra.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių ARK20 atsakas nustatytas 60,9 % po oda leidžiamo RoActemra kas antrą savaitę vartojusių pacientų, ARK50 atsakas 39,8 % pacientų ir ARK70 atsakas 19,7 % pacientų, palyginus su placebo grupe, kurioje ARK20 atsakas nustatytas 31,5 % pacientų, ARK50 atsakas 12,3 % pacientų ir ARK70 5,0 % pacientų. Pacientams nustatytas vidutinis LAB28 rodiklis prieš pradėdant tyrimą buvo, atitinkamai, 6,7 ir 6,6 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir placebo vartojusiųjų grupėse. Po 24 savaičių nustatytas reikšmingas LAB28 įvertinimo sumažėjimas 3,1 nuo pradinių reikšmių po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje, lyginant su 1,7 sumažėjimu placebo grupėje; o LAB28 < 2,6 nustatytas 32,0 % po oda leidžiamo vaistinio preparato vartojusių pacientų ir 4,0 % placebo grupės pacientų.

#### *Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe*

SC-I tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,6 abejose po oda leidžiamo ir į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse. Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių  $\geq 0,3$  balo), dalis taip pat buvo panaši abejose grupėse (65,2 % po oda leidžiamo vaistinio preparato, lyginant su 67,4 % į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų pacientų), o svorinis šių pacientų dalių skirtumas buvo -2,3 % (95% PI -8,1, 3,4). Vertinant SF-36 skalę, vidutinis psichikos dalies įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės buvo 6,22 po oda leidžiamo vaistinio preparato ir 6,54 į veną leidžiamo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėse, o fizinės dalies įvertinimo balo pokytis taip pat buvo panašus, t.y., atitinkamai, 9,49 ir 9,65.

SC-II tyrimo metu po 24 savaičių vidutinis HAQ-DI įvertinimo balo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo reikšmingai didesnis po oda leidžiamo RoActemra kas antrą savaitę vartojusiems pacientams (0,4), lyginant su placebo grupe (0,3). Pacientų, kuriems nustatytas kliniškai reikšmingas HAQ-DI įvertinimo pagerėjimas po 24 savaičių (pokytis nuo pradinių reikšmių  $\geq 0,3$  balo), dalis po oda leidžiamo RoActemra kas antrą savaitę vartojusiųjų tarpe buvo didesnė (58 %), lyginant su placebo grupe (46,8 %). SF-36 skalės vidutiniai psichikos ir fizinės dalių įvertinimo balų pokyčiai buvo reikšmingai didesni po oda leidžiamo RoActemra vartojusiųjų grupėje (6,5 ir 5,3), lyginant su placebo grupe (3,8 ir 2,9).

## Vartojimas po oda

### **sJIA pacientai**

#### Klinikinis veiksmingumas

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo RoActemra dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos - farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaičių trukmės atviras, daugiacentris FK - FD ir saugumo klinikinis tyrimas (WA28118) su sJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Į šį klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites RoActemra dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę (KM), kai  $\geq 30$  kg svėrusiems pacientams ( $n = 26$ ) buvo skiriama 162 mg RoActemra dozė kas savaitę (angl. QW), o mažiau kaip 30 kg svėrusiems pacientams ( $n = 25$ ) dozė buvo 162 mg RoActemra kas 10 dienų (angl. Q10D;  $n = 8$ ) arba kas dvi savaites (angl. Q2W;  $n = 17$ ). Iš šių 51 paciento 26 (51 %) anksčiau buvo dar negydyti RoActemra, o 25 (49 %) RoActemra buvo vartoję į veną, o šio klinikinio tyrimo pradžioje RoActemra paskirta leisti po oda.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir  $\geq 30$  kg) pacientams po oda leidžiant RoActemra visi žvalgomieji veiksmingumo parametrai, tarp jų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmuo (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) -71, RoActemra anksčiau negydytiems pacientams pagerėjo, o pacientams, kuriems vietoje į veną leisto RoActemra paskirta jo leisti po oda, viso klinikinio tyrimo metu buvo išlaikyti.

## Vartojimas po oda

### **pJIA pacientai (SC)**

#### Klinikinis veiksmingumas

Norint nustatyti tinkamą po oda leidžiamo RoActemra dozę, kuri pasiektų panašų farmakokinetikos - farmakodinamikos (FK / FD) ir saugumo pobūdį, kaip ir leidžiant į veną, buvo atliktas 52 savaičių trukmės atviras, daugiacentris FK / FD ir saugumo tyrimas su pJIA sirgusiais vaikais nuo 1 iki 17 metų amžiaus.

Į šį klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams 52 savaites tocilizumabo dozė buvo paskirta pagal jų kūno masę (KM), kai  $\geq 30$  kg svėrusiems pacientams ( $n = 25$ ) buvo skiriama 162 mg RoActemra dozė kas 2 savaites (angl. Q2W), o mažiau kaip 30 kg svėrusiems pacientams ( $n = 27$ ) dozė buvo 162 mg RoActemra kas 3 savaites (angl. Q3W). Iš šių 52 pacientų 37 (71 %) anksčiau buvo dar negydyti RoActemra, o 15 (29 %) RoActemra vartojo į veną ir šio klinikinio tyrimo pradžioje RoActemra paskirta leisti po oda.

Pacientams, svėrusiems mažiau kaip 30 kg, leidžiant 162 mg dozė kas 3 savaites ir pacientams, kurių kūno masė  $\geq 30$  kg, leidžiant 162 mg dozė kas 2 savaites RoActemra sukėlė tokią FK ekspoziciją ir tokį FD poveikį, kurie palaiko veiksmingumo ir saugumo vertinamąsias baigtis, panašias į rezultatus, gautus tiriant pJIA sergantiems pacientams gydyti patvirtintus RoActemra dozavimo į veną režimus.

Žvalgomieji veiksmingumo rezultatai parodė, kad abiejų kūno masės grupių (iki 30 kg ir  $\geq 30$  kg) pacientams po oda leidžiamas RoActemra pagerino RoActemra negydytų pacientų juvenilinio artrito ligos aktyvumo rodmenį (angl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) -71 medianą, o pacientams, kurie vietoje į veną leisto RoActemra pradėjo jo leisti po oda, RoActemra vartojant viso klinikinio tyrimo metu JADAS-71 mediana buvo išlaikyta.

## Vartojimas po oda

### **GLA**

#### Klinikinis veiksmingumas

Klinikinis tyrimas WA28119 buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas III fazės pranašumo tyrimas, skirtas įvertinti RoActemra veiksmingumą ir saugumą GLA sergantiems pacientams.

Du šimtai penkiasdešimt vienas (251) pacientas, sergantis naujai prasidėjusia ar atsinaujinusia GLA, buvo įtrauktas į šį tyrimą ir priskirtas vienai iš keturių gydymo grupių. Šį klinikinį tyrimą sudarė 52 savaičių trukmės koduotas laikotarpis (1-oji dalis) ir 104 savaičių trukmės atviras tęstinis tyrimas

(2-oji dalis). Antrosios dalies tikslas buvo aprašyti ilgalaikį saugumą ir veiksmingumo palaikymą po 52 gydymo RoActemra savaitių, ištirti atkryčio dažnį, ilgesnio nei 52 savaitės RoActemra gydymo poreikį bei įgyti supratimą apie galimą RoActemra ilgalaikį steroidų tausojimo poveikį.

Du po oda leidžiamo RoActemra dozavimai (po 162 mg kas savaitę ir po 162 mg kas antrą savaitę) buvo palyginti su dviem skirtingomis placebo kontrolinėmis grupėmis, kurios buvo sudarytos atsitiktine tvarka suskirsčius tiriamuosius santykiu 2:1:1:1.

Visiems pacientams buvo taikyta foninė gliukokortikoidų (prednizono) terapija. Abiejose gydymo RoActemra grupėse ir vienoje iš placebo grupių po gydymo buvo skirtas iš anksto nustatytas 26 savaitių trukmės gydymas mažėjančiomis prednizolono dozėmis, tuo tarpu antrojoje placebo grupėje buvo skirtas iš anksto nustatytas 52 savaitių trukmės gydymas mažinamomis prednizolono dozėmis, sudarytas taip, kad kuo labiau atitiktų įprastą praktiką.

Gydymo gliukokortikoidu trukmė atrankos laikotarpiu ir prieš paskiriant RoActemra (ar placebo) visose 4 gydymo grupėse buvo panaši (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Gydymo kortikosteroidu trukmė klinikinio tyrimo WA28119 atrankos laikotarpiu

	<b>Placebo + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 50</b>	<b>Placebo + 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 49</b>
Trukmė (paromis)				
Vidurkis (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Maks.	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 - 87

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis, įvertinta skaičiuojant dalį pacientų, pasiekusių gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę gydant RoActemra su 26 savaitių trukmės prednizono mažinamomis dozėmis, lyginant su gydymu placebo derinyje su 26 savaitių gydymu prednizono mažinamomis dozėmis, buvo pasiekta (4 lentelė).

Be to, svarbiausia papildoma (antrinė) vertinamoji baigtis, paremta dalimi pacientų, pasiekusių ilgalaikę remisiją 52-ąją savaitę, lyginant gydymą tocilizumabu derinyje su prednizonu 26 savaites mažinamomis dozėmis su gydymu placebo derinyje su prednizonu 52 savaites mažinamomis dozėmis, taip pat buvo pasiekta (4 lentelė).

Nustatyta, kad norint pasiekti gydymo steroidais nereikalaujančią ilgalaikės remisijos būklę 52-ąją savaitę, gydymo RoActemra poveikis buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo, palyginus gydymą RoActemra derinyje su 26 savaitių trukmės gydymu prednizono mažinamomis dozėmis su gydymu placebo derinyje su 26 savaitių trukmės prednizono mažinamomis dozėmis ir su gydymu placebo derinyje su 52 savaitių gydymu prednizono mažinamomis dozėmis.

Tvarios remisijos būklę 52-ąją savaitę pasiekusių pacientų procentinė dalis yra parodyta 4 lentelėje.

#### *Papildomos (antrinės) vertinamosios baigtys*

Laiko iki pirmojo GLA paūmėjimo įvertinimas parodė reikšmingai mažesnę paūmėjimo riziką vieną kartą per savaitę po oda leidžiamo RoActemra grupėje, lyginant su placebo derinyje su 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo grupėje bei placebo ir 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėje, o taip pat kas antrą savaitę po oda leidžiamo RoActemra grupėje, lyginant su placebo ir 26 savaitių gydymo prednizonu derinio grupėje (lyginama esant 0,01 reikšmingumo lygmeniui). Be to, nustatyta, kad po oda kas savaitę leidžiamas RoActemra kliniškai reikšmingai sumažino paūmėjimo riziką, lyginant su placebo ir 26 savaitių gydymo prednizonu deriniu,

pacientams, kurie į šį tyrimą buvo įtraukti dėl recidyvuojančio GLA, taip pat tiems, kuriems sirgo naujai prasidėjusia liga (4 lentelė).

#### *Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė*

Kumuliacinė prednizono dozė 52-ąją savaitę abiejose RoActemra dozės grupėse buvo reikšmingai mažesnė, lyginant su dviem placebo grupėmis (4 lentelė). Atskirai analizuotų pacientų, kuriems per pirmąsias 52 savaites prednizono buvo papildomai paskirta GLA paūmėjimui gydyti, kumuliacinė prednizono dozė labai svyravo. RoActemra vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę gydymo grupių pacientams papildomai paskirto prednizono kumuliacinės dozės mediana buvo, atitinkamai, 3129,75 mg ir 3847 mg. Jos buvo žymiai mažesnės nei placebo ir 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio bei placebo ir 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo derinio grupėse (atitinkamai, 4023,5 mg ir 5389,5 mg).

4 lentelė. Klinikinio tyrimo WA28119 metu gauti veiksmingumo rezultatai

	<b>Placebas + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 50</b>	<b>Placebas + 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 49</b>
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis</b>				
Tvari remisija (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53.1%)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
<b>Svarbiausia papildoma vertinamoji baigtis</b>				
Tvari remisija (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52)				
Reagavę į gydymą 52-ąją savaitę, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nepatikslintas proporcijų skirtumas (99,5 % PI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
<b>Kitos papildomos vertinamosios baigtys</b>				
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Recidyvavę pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Recidyvavę pacientai;; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Nauji pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26) RS (99 % PI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Laikas iki pirmojo GLA paūmėjimo <sup>1</sup> (Nauji pacientai; Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52) RS (99 % PI)	N/A	N/A		



	<b>Placebas + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 50</b>	<b>Placebas + 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg po oda kas savaitę + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg po oda kas dvi savaitės + 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis N = 49</b>
Kumuliacinė gliukokortikoido dozė (mg)				
mediana 52-ąją savaitę (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana 52-ąją savaitę (Tocilizumabo grupės vs Placebo + 52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Žvalgomosios vertinamosios baigtys</b>				
Metinis ligos atkryčio dažnis, 52-ąją savaitę <sup>§</sup>	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidurkis (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p < 0,0001

\*\* p < 0,005 (slenkstis pagrindinio ir svarbiausių papildomų pranašumo tyrimų reikšmingumui)

\*\*\* Aprašomoji p reikšmė < 0,005

\*\*\*\* **Paūmėjimas: GLA požymių arba simptomų pasikartojimas ir (arba) ESR ≥ 30 mm / val. – reikia didinti prednizono dozę**

**Remisija: nėra uždegimo ir normalizuojasi CRB koncentracija**

**Ilgalaikė remisija: remisija nuo 12-osios iki 52-osios savaitės.** Pacientai privalo laikytis protokole apibrėžtos laipsniško prednizono dozės mažinimo schemos

<sup>1</sup> analizė laiko (dienomis) tarp klinikinės remisijos ir pirmojo ligos paūmėjimo

<sup>2</sup> p-reikšmė yra nustatyta naudojant *Van Elteren* neparametrinių duomenų analizę

<sup>§</sup> statistinės analizės nebuvo atliktos

N/A = netaikoma

RS = rizikos santykis

PI = pasikliautinis intervalas

### *Gyvenimo kokybę nurodančios baigtys*

Klinikinio tyrimo metu WA28119 klausimyno SF-36 rezultatai buvo suskirstyti į fizinių ir psichinių komponentų santraukas balais (FKS ir PKS, atitinkamai). Vidutinis FKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo RoActemra vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse buvo didesnis (rodo didesnę pagerėjimą) (atitinkamai, 4,10 ir 2,76), nei dviejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: - 0,28; placebas ir 52 savaitės: - 1,49), tačiau tik RoActemra vieną kartą per savaitę ir 26 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės bei placebo ir 52 savaitių trukmės prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (5,59; 99 % PI: 8,6; 10,32) palyginimas parodė statistiškai reikšmingą skirtumą (p = 0,0024). PKS vidutinis pokytis nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 52-osios savaitės abiejose gydymo RoActemra grupėse (7,28 ir 6,12, atitinkamai) buvo didesnis, nei placebo ir 52 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupėje (2,84) (nors skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (vieną kartą per savaitę: p = 0,0252; kas antrą savaitę: p = 0,1468)) ir panašus į placebo ir 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupės (6,67).

Paciento globalinis ligos aktyvumo vertinimas buvo atliktas pasitelkus 0-100 mm vaizdinių analogų skalę (VAS). Vidutinis paciento globalaus VAS pokytis nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 52-osios savaitės gydymo RoActemra vieną kartą per savaitę ir kas antrą savaitę grupėse (- 19,0; - 25,3, atitinkamai) buvo mažesnis (rodo didesnę pagerėjimą), nei abiejose placebo grupėse (placebas ir 26 savaitės: - 3,4; placebas ir 52 savaitės: - 7,2), nors tik gydymo RoActemra kas antrą savaitę ir 26 savaitių prednizono dozės mažinimo laikotarpis grupė parodė statistiškai reikšmingą skirtumą, lyginant su placebo grupėmis (placebas ir 26 savaitės: p = 0,0059; o placebas ir 52 savaitės: p = 0,0081).

FACIT-Nuovargis balų pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės buvo apskaičiuotas visoms grupėms. Balų pokyčio vidurkiai (SN): RoActemra vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės: 5,61 (10, 115); RoActemra kas antrą savaitę ir 26 savaitės: 1,81 (8,836); placebo ir 26 savaitės: 0,26 (10, 702); placebo ir 52 savaitės: - 1,63 (6,753).

EQ5D balų pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 52-osios savaitės buvo RoActemra vieną kartą per savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,10 (0,198); RoActemra kas antrą savaitę ir 26 savaitės grupėje: 0,05 (0,215); placebo ir 26 savaitės: 0,07 (0,293); placebo ir 52 savaitės: - 0,02 (0,159).

Aukštesni balai nurodo FACIT-Nuovargis ir EQ5D pagerėjimą.

#### Vartojimas į veną

#### **RA**

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

RA požymius ir simptomus mažinantis RoActemra poveikis vertintas atliekant penkis atsitiktinės atrankos dvigubai koduotus daugiacentrius tyrimus. I–V tyrimuose dalyvavo  $\geq 18$  metų pacientai, sergantys aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus, jei tyrimo pradžioje jiems buvo bent aštuoni jautrūs ir šeši patinę sąnariai.

Atliekant I tyrimą, buvo gydoma vien RoActemra, leidžiamu į veną kas keturias savaites. II, III ir V tyrimuose RoActemra buvo leidžiama į veną kas keturias savaites kartu su MTX, lyginant su placebo ir MTX. IV tyrime RoActemra buvo leidžiama į veną kas keturias savaites kartu su kitais LMVNR, lyginant su placebo ir kitais LMVNR. Pagrindinis galutinis visų penkių tyrimų vertinimo rodmuo buvo dalis ligonių, kurių gydymo atsakas po 24 savaitių pasiekė ARK 20 įvertinimą.

I tyrime dalyvavo 673 ligoniai, šešis mėnesius iki atsitiktinės atrankos negydyti MTX, kuriems ankstesnis gydymas MTX nebuvo nutrauktas dėl kliniškai reikšmingo toksinio poveikio arba neveiksmingumo. Dauguma (67 %) ligonių anksčiau nebuvo gydyti MTX. RoActemra monoterapijos grupėje jo dozė buvo 8 mg/kg, leidžiama kas keturias savaites. Lyginamoji grupė kas savaitę vartojo MTX (pastarojo dozė aštuonių savaitių laikotarpiu kas savaitę buvo koreguojama nuo 7,5 mg iki didžiausios 20 mg dozės).

II tyrime – dvejų metų trukmės tyrime su planuota tarpine analize po 24 savaitių, 52 savaitių ir 104 savaitių – įvertinti 1 196 ligoniai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Aklų būdu ligoniams kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg RoActemra arba placebo, iš viso 52 savaites, derinant su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę). Po 52 savaitių visiems pacientams galėjo būti skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg RoActemra doze. Iš tyrimą baigusiu pacientų, kurie iš pradžių buvo randomizuoti į placebo ir MTX grupę, 86 % antraisiais metais buvo skiriamas atviras gydymas 8 mg/kg RoActemra doze. Pagrindinė vertinamoji baigtis po 24 savaitių buvo proporcija pacientų, kurių gydymo atsakas pasiekė ARK 20 įvertinimą. Po 52 savaitių ir 104 savaitių su pagrindine susijusios vertinamosios baigtys buvo sąnarių pažeidimo prevencija ir fizinės funkcijos pagerėjimas.

III tyrimu vertinti 623 ligoniai, kurių klinikinis atsakas į gydymą MTX buvo nepakankamas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg RoActemra arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

IV tyrimu vertinta 1220 ligonių, kurie nepakankamai reagavo į esamą reumatologinį gydymą, įskaitant vieną ar daugiau LMVNR. Kas keturias savaites buvo skiriama po 8 mg/kg RoActemra arba placebo kartu su stabiliu LMVNR.

V tyrimu vertintas gydymas 499 ligonių, kuriems buvo nepakankamas klinikinis atsakas į gydymą vienu ar daugiau NNF antagonistų. Prieš atsitiktinę atranką gydymas NNF antagonistu buvo nutrauktas. Kas keturias savaites buvo skiriama po 4 arba 8 mg/kg RoActemra arba placebo kartu su pastoviai duodamu MTX (po 10–25 mg kas savaitę).

### Klinikinis atsakas

Visuose tyrimuose po 6 mėnesių gydymo RoActemra po 8 mg/kg atsako dažnis pagal ARK 20, 50, 70 buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontrolinėmis grupėmis (5 lentelė). I tyrime nustatytas RoActemra 8 mg/kg pranašumas prieš veiklųjį palyginamąjį preparatą MTX.

Gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo reumatoidinio faktoriaus buvimo, amžiaus, lyties, rasės, ankstesnio gydymo kursų skaičiaus ar ligos pasireiškimo. Laikas iki poveikio pradžios buvo trumpas (pasireiškė jau antrąją savaitę), o gydymą tęsiant poveikio dydis toliau gerėjo.

Tebevykdomuose atviruose pratęstuose I-V tyrimuose tebetrunkantis atsakas buvo matyti daugiau kaip 3 metus.

Visuose tyrimuose RoActemra po 8 mg/kg gydytiems ligoniams pastebėtas reikšmingas pagerėjimas pagal visus individualius ARK atsako komponentus, įskaitant jautrių ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį įvertinimą, negalios laipsnį, skausmo įvertinimą ir CRB, palyginti su ligoniais, vartojusiais placebo kartu su MTX ar kitus LMVNR.

Atliekant I–V tyrimus, pradinis vidutinis ligos aktyvumo balas (LAB28) buvo 6,5–6,8. RoActemra gydytų ligonių grupėje pastebėtas reikšmingas pradinio LAB28 sumažėjimas (vidutinis pagerėjimas), siekęs 3,1–3,4, palyginti su kontroline grupe (1,3–2,1). Po 24 savaičių RoActemra grupėje reikšmingai didesnei daliai pacientų (28–34 %) įvyko klinikinė remisija pagal LAB28 (LAB28 < 2,6), palyginti su 1–12 % kontrolinėje grupėje. Atliekant II tyrimą, po 104 savaičių 65 % pacientų LAB28 tapo < 2,6, lyginant su 48 % pacientų po 52 savaičių ir 33 % pacientų po 24 savaičių.

Bendroji II, III ir IV tyrimų duomenų analizė parodė, kad RoActemra 8 mg/kg kartu su LMNVR grupėje ARK 20, 50 ir 70 atsakas pasiektas žymiai dažniau, palyginti su gydymo RoActemra po 4 mg/kg kartu su LMNVR grupe (atitinkamai 59 % palyginti su 50 %, 37 % palyginti su 27 %, 18 % palyginti su 11 %) ( $p < 0,03$ ). Panašiai ir pagal LAB28 vertinimą: procentas ligonių, kuriems įvyko remisija pagal LAB28 (LAB28 < 2,6) buvo reikšmingai didesnis gydymo RoActemra 8 mg/kg kartu su LMNVR grupėje, palyginti su gydymo RoActemra po 4 mg/kg plus LMNVR grupe (atitinkamai 31 % ir 16 %;  $p < 0,0001$ ).

5 lentelė. Atsakas pagal ARK placebo, MTX ir LMVNR kontroliuojamuosiuose tyrimuose (ligonių %)

Sav.	I tyrimas AMBITION		II tyrimas LITHE		III tyrimas OPTION		IV tyrimas TOWARD		V tyrimas RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + LMVNR	PBO + LMVNR	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - tocilizumabas

MTX - metotreksatas

PBO - placebo

LMVNR - ligą modifikuojantys vaistai nuo reumato

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ palyginti su PBO + MTX/LMVNR

### *Didysis klinikinis atsakas*

Po 2 metų trukmės gydymo RoActemra kartu su MTX, 14 % pacientų pasiektas didysis klinikinis atsakas (ARK 70 įvertintas atsakas išliko 24 savaites ar ilgiau).

### *Rentgenologinis atsakas*

Atliekant II tyrimą, kai MTX poveikis buvo nepakankamas, struktūrinio sąnarių pažeidimo slopinimas buvo vertinamas rentgenologiškai ir išreiškiamas modifikuotais Sharp balais ir sudedamosiomis jų dalimis: erozijos laipsniu ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo laipsniu. Pacientams, gydytiems RoActemra, struktūrinių sąnarių pokyčių slopinimą rodė žymiai mažesnis rentgenologinis progresavimas, palyginti su kontroline grupe (6 lentelė).

II tyrimo atviro pratęsimo duomenimis, RoActemra kartu su MTX gydytiems pacientams struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo slopinimas išliko ir antraisiais gydymo metais. Po 104 savaičių vidutinis bendrasis *Sharp-Genant* balas, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo reikšmingai mažesnis 8 mg/kg RoActemra dozė kartu su MTX vartojusiems pacientams ( $p < 0,0001$ ), lyginant su placebo ir MTX grupės pacientais.

6 lentelė. Vidutiniai rentgenologiniai pokyčiai, įvykę per 52 savaites atliekant II tyrimą

	<b>PBO + MTX (+ TCZ nuo 24 savaitės) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
Bendrasis <i>Sharp-Genant</i> balas	1,13	0,29*
Erozijų laipsnis	0,71	0,17*
STS laipsnis	0,42	0,12**

PBO - placebas

MTX - metotreksatas

TCZ - tocilizumabas

STS - sąnarinio tarpo susiaurėjimas

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ palyginti su PBO + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ palyginti su PBO + MTX

Po 1 metų trukmės gydymo RoActemra kartu su MTX, 85 % pacientų ( $n = 348$ ) nenustatyta struktūrinių sąnarių pažeidimų progresavimo, t.y. bendrojo Sharp balo pokytis įvertintas nuli ar mažiau, lyginant su 67 % placebo ir MTX grupės pacientų ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Šis skirtumas išliko pastovus ir po 2 metų gydymo (83 %;  $n = 353$ ). Devyniasdešimt trims procentams (93 %;  $n = 271$ ) pacientų nenustatyta sąnarių pažeidimų progresavimo tarp 52 savaitės ir 104 savaitės.

### *Baigtys, susijusios su sveikata ir gyvenimo kokybe*

Pagal RoActemra gydytų pacientų pranešimus, pagerėjo visi baigties rodikliai (pagal Sveikatos įvertinimo klausimyno neįgalumo indeksą HAQ-DI), trumpąją formą SF-36 ir Lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo FACIT klausimynus. Pacientams, gydytiems RoActemra, nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas pagal HAQ-DI balus, palyginti su pacientais, gydytais LMVNR. II tyrimo atviro pratęsimo laikotarpio duomenimis, fizinės pacientų būklės pagerėjimas išliko iki 2 metų. Po 52 savaičių vidutinis HAQ-DI balo pokytis buvo -0,58 8 mg/kg RoActemra dozė kartu su MTX vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,39 placebo ir MTX grupėje. Vidutinis HAQ-DI balo pokytis 8 mg/kg RoActemra dozė kartu su MTX vartojusiųjų grupėje išliko ir po 104 savaičių (-0,61).

### *Hemoglobino kiekis*

Gydant RoActemra, po 24 savaičių pastebėtas statistiškai reikšmingas hemoglobino kiekio padidėjimas, palyginti su LMVNR ( $p < 0,0001$ ). Vidutinis hemoglobino kiekis padidėjo po 2 savaičių ir išliko normalus iki pat 24-osios savaitės.

### *Tocilizumabo ir adalimumabo monoterapijos poveikio palyginimas*

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotas klinikinis tyrimas VI (WA19924), kurio metu buvo lyginamas RoActemra monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos poveikis; į šį tyrimą buvo įtraukti 326 RA sergantys pacientai, kurie netoleravo gydymo MTX arba kuriems tolesnis MTX vartojimas buvo laikomas netikslingu (įskaitant tuos, kuriems MTX poveikis buvo nepakankamas).

RoActemra grupėje pacientams buvo skiriamos intraveninės (IV) tocilizumabo infuzijos (po 8 mg/kg kūno svorio) kas 4 savaites ir placebo injekcijos po oda (SC) kas 2 savaites. Adalimumabo grupėje pacientams buvo skiriamos adalimumabo injekcijos po oda (po 40 mg) kas 2 savaites ir intraveninės placebo infuzijos kas 4 savaites.

Analizuojant pirminę vertinamąją baigtį (LAB28 pokytį) ir visas antrines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad RoActemra poveikis buvo statistiškai patikimai veiksmingesnis nei adalimumabo poveikis kontroliuojant ligos aktyvumą nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. VI klinikinio tyrimo (WA19924) veiksmingumo rezultatai

	ADA + Placebas (IV) N = 162	TCZ + Placebas (SC) N = 163	p reikšmė <sup>(a)</sup>
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis – vidutinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės</b>			
LAB28 (pakoreguotas vidurkis)	-1,8	-3,3	
Pakoreguoto vidurkio skirtumas (95 % PI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
<b>Papildomos vertinamosios baigtys – pacientų, kuriems po 24<sup>(b)</sup> savaičių gydymas buvo veiksmingas, procentinė dalis</b>			
LAB28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
LAB28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ARK20 atsakas, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ARK50 atsakas, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ARK70 atsakas, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p reikšmė pakoreguota pagal regionus ir RA trukmę visoms vertinamosioms baigtims ir papildomai pagal pradines reikšmes visoms tęstinėms vertinamosioms baigtims.

<sup>b</sup> Jeigu duomenys nebuvo gauti, pacientas buvo priskiriamas tu, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, grupei. Daugialypumas kontroliuotas naudojant Bonferroni-Holm procedūrą.

Bendras pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis RoActemra ir adalimumabo vartojusiųjų grupėse buvo panašus. Pacientų, kuriems pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių, dalis abiejose grupėse buvo panaši (RoActemra vartojusiųjų grupėje 11,7 %, o adalimumabo grupėje 9,9 %). RoActemra vartojusiųjų grupėje nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į jau žinomą RoActemra saugumo savybių pobūdį, o nepageidaujamos reakcijos buvo praneštos panašiu dažnumu, lyginant su 1 lentelėje nurodytais dažniais. RoActemra vartojusiųjų grupėje dažniau buvo pranešta apie infekcijas ir infestacijas (48 %, lyginant su 42 %), tačiau sunkių infekcijų dažnių skirtumo (3,1 %) nebuvo. Abiejų grupių pacientams nustatytų laboratorinių saugumo rodiklių pokyčių pobūdis buvo panašus (sumažėjęs neutrofilų ir trombocitų skaičius, padidėjusi ALT, AST ir lipidų koncentracija), tačiau tocilizumabo vartojusiųjų grupėje lyginant su adalimumabo grupe nustatyti laboratorinių rodiklių pokyčiai buvo didesni, o ryškių pokyčių dažnis buvo didesnis. Keturiems pacientams (2,5 %) RoActemra vartojusiųjų grupėje ir dviems pacientams (1,2 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo sunkumo laipsnių pagal CTC klasifikaciją neutrofilų skaičiaus sumažėjimas. Vienuolikai pacientų (6,8 %) RoActemra vartojusiųjų grupėje ir penkiems pacientams (3,1 %) adalimumabo vartojusiųjų grupėje nustatytas 2-ojo ar didesnio sunkumo laipsnio pagal CTC klasifikaciją ALT koncentracijos padidėjimas. Vidutinis MTL koncentracijos padidėjimas nuo pradinių reikšmių buvo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) RoActemra vartojusiųjų grupėje ir 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabo vartojusiųjų grupėje. RoActemra vartojusiems pacientams nustatytos vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į žinomą RoActemra saugumo savybių pobūdį; jokių naujų ar netikėtų nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta (žr. 1 lentelę).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

RoActemra farmakokinetikai yra būdinga netiesinio pobūdžio eliminacija, kuri yra linijinio klirensio ir šalinimo pagal *Michaelis-Menten* eliminacijos derinys. Netiesinė RoActemra eliminacijos dalis lemia ekspozicijos padidėjimą, kuris yra didesnis negu priklausantis nuo dozės. RoActemra farmakokinetikos parametrai laikui bėgant nekinta. Dėl bendrojo klirensio priklausomybės nuo

RoActemra koncentracijos serume, RoActemra pusinės eliminacijos laikotarpis taip pat priklauso nuo koncentracijos ir kinta priklausomai nuo koncentracijos serume lygmens. Populiacijos farmakokinetikos analizė visose iki šiol tirtose pacientų populiacijose rodo, kad jokio ryšio tarp tariamo klirensa ir antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimo nėra.

## RA

### Vartojimas į veną

RoActemra farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti arba vienos valandos trukmės RoActemra 4 ar 8 mg/kg dozės infuzija kas 4 savaites, arba 162 mg RoActemra dozę švirkščiant po oda arba kas savaitę, arba kas antrą savaitę.

Buvo apytikriai apskaičiuoti tokie RoActemra, dozuojamo po 8 mg/kg kas 4 savaites, farmakokinetikos rodmenys (numatomasis vidurkis  $\pm$  SN): pusiausvyros būsenos plotas po koncentracijos kreivę (AUC) =  $38\,000 \pm 13\,000$  h mkg/ml, mažiausioji koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  mkg/ml, didžiausioji koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  mkg/ml, o AUC ir  $C_{\max}$  akumuliacijos santykiai buvo maži – atitinkamai, 1,32 ir 1,09.  $C_{\min}$  akumuliacijos santykis buvo didesnis (2,49), o tai buvo tikėtina atsižvelgiant į nelinijinio pobūdžio klirensą, kai koncentracijos mažesnės.  $C_{\max}$  pusiausvyrinė būklė nusistovėjo po pirmojo suleidimo, AUC – po 8 savaitių, o  $C_{\min}$  – po 20 savaitių. RoActemra AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  reikšmės didėjo, didėjant kūno svoriui. Kai kūno svoris yra  $\geq 100$  kg, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai numanomos vidutinės ( $\pm$  SN) RoActemra AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  reikšmės yra, atitinkamai,  $50\,000 \pm 16\,800$  mkg•h/ml,  $24,4 \pm 17,5$  mkg/ml ir  $226 \pm 50,3$  mkg/ml, t. y., didesnės nei vidutinės nustatytos ekspozicijos reikšmės aukščiau paminėtoje pacientų populiacijoje (tai yra visų kūno svorių grupėse). RoActemra dozės ir atsako kreivė, didėjant ekspozicijai, artėja prie horizontalios linijos, todėl laipsniškai didėjant RoActemra koncentracijai veiksmingumo didėjimas mažėja; tokiu būdu pacientams, kuriems skiriama didesnė kaip 800 mg tocilizumabo dozė, kliniškai reikšmingo veiksmingumo didėjimo nenustatyta. Todėl didesnės kaip 800 mg RoActemra dozės infuzijos skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

### Pasiskirstymas

RA sergančių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,72, periferinis pasiskirstymo tūris – 3,35, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrai buvo 7,07 litro.

### Eliminacija

Suleisto į veną RoActemra pašalinimas iš kraujotakos yra dvifazis. RoActemra bendrasis klirensas priklausė nuo koncentracijos, tai – tiesinio klirensa ir ne tiesinio klirensa suma. Atliekant populiacinę farmakokinetikos analizę, apytikriai apskaičiuotas tiesinis klirensas buvo vienas iš rodiklių ir prilygo 9,5 ml/val. Kai RoActemra koncentracijos nedidelės, nuo koncentracijos priklausantis netiesinio pobūdžio klirensas yra svarbiausias. Kai tik netiesinio klirensa vyksmas prisotinamas, t. y., kai RoActemra koncentracijos yra didesnės, klirensas daugiausia būna tiesinio pobūdžio.

RoActemra  $t_{1/2}$  priklausė nuo koncentracijos. Dozuoiant po 8 mg/kg kas 4 savaites, tikrasis  $t_{1/2}$  kartu su koncentracijos mažėjimu sutrumpėjo nuo 18 dienų iki 6 dienų.

### Tiesinis pobūdis

RoActemra farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Dozuoiant po 4 ir 8 mg/kg kas 4 savaites, pastebėtas didesnis negu proporcingas dozei AUC ir  $C_{\min}$  padidėjimas.  $C_{\max}$  padidėjo proporcingai pagal dozę. Pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis numatomasis AUC ir  $C_{\max}$  buvo, atitinkamai, 3,2 ir 30 kartų didesnis dozuoiant po 8 mg/kg, lyginant su 4 mg/kg doze.

### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika nustatyta atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę naudojant duomenų bazę, kurią sudarė 3552 RA sergantys pacientai, 24 savaites gydyti 162 mg po oda leidžiant vieną kartą per savaitę, 162 mg po oda leidžiant kas antrą savaitę arba 4 mg/kg ar 8 mg/kg kūno svorio dozę leidžiant į veną kas 4 savaites.

RoActemra farmakokinetikos rodmenys laikui bėgant nekito. Skiriant 162 mg dozę vieną kartą per savaitę, prognozuoti vidutiniai ( $\pm$  SN) pusiausvyrinės RoActemra apykaitos AUC 1-osios savaitės,

$C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  dydžiai buvo, atitinkamai,  $7970 \pm 3432$  mkg•val./ml,  $43,0 \pm 19,8$  mkg/ml ir  $49,8 \pm 21,0$  mkg/ml. AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai, 6,32, 6,30 ir 5,27. Pusiausvyros būseną pagal AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  rodmenis buvo pasiekiami per 12 savaitių.

Skiriant 162 mg dozę kas antrą savaitę, prognozuoti vidutiniai ( $\pm$  SN) pusiausvyrinės RoActemra apykaitos AUC 2-osios savaitės,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  vertės buvo, atitinkamai,  $3430 \pm 2660$  mkg•val./ml,  $5,7 \pm 6,8$  mkg/ml ir  $13,2 \pm 8,8$  mkg/ml. AUC,  $C_{\min}$  ir  $C_{\max}$  akumuliacijos santykiai buvo, atitinkamai, 2,67, 6,02 ir 2,12. Pusiausvyrinė apykaita pagal AUC ir  $C_{\min}$  rodmenis buvo pasiekiami per 12 savaitių, o pagal  $C_{\max}$  – per 10 savaitių.

#### Absorbcija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, laikas, per kurį pasiekiami maksimali RoActemra koncentracija serume ( $t_{\max}$ ), buvo 2,8 dienos. Biologinis po oda leidžiamos farmacinės formos prieinamumas buvo 79 %.

#### Eliminacija

RA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nuo koncentracijos priklausomas tariamasis  $t_{1/2}$  yra iki 12 dienų suleidus 162 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 5 dienas – suleidus 162 mg dozę kas antrą savaitę.

#### sJIA

##### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika sJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 140 pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo skiriama 8 mg / kg kūno masės (sveriantiems  $\geq 30$  kg), 12 mg / kg kūno masės kas 2 savaites (sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, 162 mg kas savaitę (sveriantiems  $\geq 30$  kg), 162 mg kas 10 dienų arba kas 2 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

Duomenų apie ekspoziciją po oda vartojama RoActemra farmacine forma sJIA sergančių vaikų iki 2 metų amžiaus, sveriančių mažiau kaip 10 kg, organizme yra nedaug.

sJIA sergančius pacientus po oda leidžiamos farmacinės formos RoActemra galima gydyti tik tuo atveju, jeigu jie sveria bent 10 kg (žr. 4.2 skyrių).

8 lentelė. Numanomi FK parametrų reikšmių vidurkiai ( $\pm$  SN) vartojant po oda, nusistovėjus pusiausvyrai, sJIA sergančių pacientų organizme

RoActemra FK parametrai	162 mg dozė kas savaitę (KM $\geq 30$ kg)	162 mg dozė kas dvi savaitės (KM mažiau kaip 30 kg)
$C_{\max}$ (mkg/ml)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ (mkg/ml)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{mean}}$ (mkg/ml)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Kaupimasis $C_{\max}$	3,66	1,88
Kaupimasis $C_{\min}$	4,39	3,21
Kaupimasis $C_{\text{mean}}$ ar $AUC_{\tau}^*$	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 savaitė arba 2 savaitės dozuojant po oda dviem režimais

Suleidžiant po oda, maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę dozuojant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

#### Absorbcija

sJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas sJIA sirgusių pacientų organizme buvo 95 %.

### Pasiskirstymas

sJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,87 litro, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,14 litro, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,01 litro.

### Eliminacija

Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir sisteminiu idiopatininiu artritu sergančių vaikų organizme siekia 5,7 ml / val. Suleidus po oda, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, sJIA sergančių pacientų organizme RoActemra veiksmingas  $t_{1/2}$  trunka iki 14 parų, dozuojant po 162 mg tiek kas savaitę (QW), tiek kas dvi savaites (Q2W) režimu.

### pJIA

#### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika pJIA sergančių pacientų organizme buvo apibūdinta populiacijos farmakokinetikos analize, kurioje dalyvavo 237 pacientai, kuriems kas 4 savaites buvo skiriama 8 mg / kg kūno masės (sveriantiems  $\geq 30$  kg), 10 mg / kg kūno masės kas 4 savaites (sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės į veną, bei 162 mg kas 2 savaites (sveriantiems  $\geq 30$  kg) arba 162 mg kas 3 savaites (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 30 kg) dozės po oda.

9 lentelė. Numanomi FK parametrų pJIA sergančių pacientų organizme vidurkis  $\pm$  SN, nusistovėjęs pusiausvyrai dozuojant po oda

<b>RoActemra FK parametrai</b>	<b>162 mg Q2W <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg Q3W iki 30 kg</b>
$C_{max}$ (mkg / ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ (mkg / ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{mean}$ (mkg / ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Kaupimasis $C_{max}$	1,72	1,32
Kaupimasis $C_{min}$	3,58	2,08
Kaupimasis $C_{vid}$ ar $AUC_{\tau}$ *	2,04	1,46

\*  $\tau$  = dviems kas 2 savaites arba kas 3 savaites vartojimo po oda režimams

Suleidus į veną, 10 mg/kg (KM < 30 kg) dozės grupėje maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos buvo pasiekta 12-ąją savaitę, o 8 mg/kg (KM  $\geq 30$  kg) dozės grupėje - 16-ąją savaitę. Suleidus po oda, maždaug 90 % pusiausvyrinės koncentracijos tiek 162 mg kas dvi savaites (Q2W), tiek kas tris savaites (Q3W) režimuose buvo pasiekta 12-ąją savaitę.

### Absorbcija

pJIA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda, absorbcijos pusinis laikas buvo maždaug 2 dienos, o po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas pJIA sirgusių pacientų organizme buvo 96 %.

### Pasiskirstymas

pJIA sergančių vaikų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 1,97 litro, periferinis pasiskirstymo tūris – 2,03 litro, dėl to pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai buvo 4,0 litro.

### Eliminacija

pJIA sergančių pacientų populiacijos farmakokinetinė analizė rodo, kad tiesiniam klirensui turi įtakos kūno masė, taigi, skiriant dozę reikia į tai atsižvelgti (žr. 9 lentelę).

Suleidus po oda, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai dozavimo intervalo metu, pJIA sergančių pacientų organizme RoActemra veiksmingas  $t_{1/2}$  trunka iki 10 parų, kai kūno masė mažesnė kaip 30 kg



(162 mg po oda Q3W), ir iki 7 parų, kai kūno masė  $\geq 30$  kg (Q2W). Suleidus į veną, tocilizumabo eliminacija iš kraujotakos yra dviejų fazių. Bendrasis tocilizumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinis klirensas buvo apytikriai apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir yra 6,25 ml / val. Esant mažai tocilizumabo koncentracijai svarbiausias vaidmuo tenka nuo koncentracijos priklausomam netiesiniam klirensui. Kai tik netiesinio klirenso kelias prisisotina, esant didesnei tocilizumabo koncentracijai, klirensą daugiausia nulemia tiesinis klirensas.

## GLA

### Vartojimas po oda

RoActemra farmakokinetika GLA sergančių pacientų organizme buvo nustatyta naudojant populiacijos FK modelį, apimantį 149 GLA sergusių pacientų, gydytų 162 mg doze po oda leidžiama kas savaitę arba 162 mg doze po oda leidžiama kas antrą savaitę, duomenų rinkinį. Sukurtasis modelis turėjo tokią pačią struktūrą, kaip ir populiacijos farmakokinetikos modelis, anksčiau sukurtas remiantis duomenimis apie RA sergčius pacientus (žr. 10 lentelę).

*10 lentelė. Prognozuoti FK parametrai vidurkiai  $\pm$  SN, nusistovėjus pusiausvyrai GLA sergantiems pacientams vaistinio preparato suleidus po oda*

Tocilizumabo FK parametrai	Vartojamas po oda	
	Po 162 mg kas antrą savaitę	Po 162 mg kas savaitę
$C_{max}$ (mkg / ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{trough}$ (mkg / ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{vid}$ (mkg / ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Kaupimasis $C_{max}$	2,18	8,88
Kaupimasis $C_{min}$	5,61	9,59
Kaupimasis $C_{vid}$ ar $AUC_{\tau}$ *	2,81	10,91

\*  $\tau$  = dviems kas 2 savaites arba kas 1 savaitę vartojimo po oda režimams

RoActemra leidžiant kas savaitę, pusiausvyrinės apykaitos pobūdis buvo beveik plokščias su labai mažais svyravimais tarp mažiausios ir didžiausios verčių, tuo tarpu RoActemra leidžiant kas antrą savaitę svyravimai buvo dideli. Maždaug 90 % pusiausvyros ( $AUC_{\tau}$ ) leidžiant kas antrą savaitę buvo pasiekta 14-ąją savaitę, o leidžiant kas savaitę - 17-ąją savaitę.

Remiantis šiuolaikiniu FK apibūdinimu, šioje populiacijoje pastebėta mažiausioji RoActemra koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai yra 50 % didesnė, palyginus su vidutine koncentracija, nustatyta dideliame RA populiacijos duomenų rinkinyje. Šie skirtumai atsiranda dėl nežinomų priežasčių. FK skirtumų nelydi žymūs FD parametrai skirtumai, taigi, jų klinikinė reikšmė nežinoma.

GLA sergančių pacientų atveju didesnė ekspozicija buvo pastebėta pacientams, kurių mažesnė kūno masė. Po 162 mg vieną kartą per savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė  $C_{vid}$  buvo 51 % didesnė, lyginant su pacientais, kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Po 162 mg kas antrą savaitę dozavimo režimo atveju, pacientų, kurių kūno masė mažesnė nei 60 kg, organizme pusiausvyrinė  $C_{vid}$  buvo 129 % didesnė, lyginant su pacientais, kurių kūno masė buvo nuo 60 kg iki 100 kg. Apie daugiau kaip 100 kg sveriančius pacientus duomenų yra nedaug (n = 7).

### Absorbcija

Suleidus po oda GLA sergantiems pacientams, absorbcijos  $t_{1/2}$  buvo apie 4 dienos. Po oda vartojamos farmacinės formos biologinis prieinamumas buvo 0,8. Gydomo RoActemra vieną kartą per savaitę grupėje  $T_{max}$  mediana buvo 3 paros, o gydymo tocilizumabu kas antrą savaitę - 4,5 paros.

## Pasiskirstymas

GLA sergančių pacientų organizme centrinis pasiskirstymo tūris buvo 4,09 litro, periferinis pasiskirstymo tūris buvo 3,37 litro, taigi, pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai yra 7,46 litro.

## Eliminacija

Bendrasis RoActemra klirensas priklauso nuo koncentracijos ir yra tiesinio ir netiesinio klirensų suma. Tiesinio pobūdžio klirensas buvo apskaičiuotas kaip populiacijos farmakokinetikos analizės parametras ir GLA sergantiems pacientams buvo 6,7 ml / val.

GLA sergančių pacientų organizme nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, efektyvus RoActemra T ½ dozuoiant po 162 mg kas savaitę režimu svyravo nuo 18,3 iki 18,9 parų, o dozuoiant po 162 mg kas antrą savaitę režimu - nuo 4,2 ir 7,9 parų. Esant didelei koncentracijai serume, kai bendrajame RoActemra klirensu dominuoja tiesinio pobūdžio klirensas, efektyvus t ½ (maždaug 32 paros) buvo gautas iš populiacijos parametrų įverčių.

## Ypatingos populiacijos

*Sutrikusi inkstų funkcija.* Inkstų sutrikimo įtaka RoActemra farmakokinetikai formaliai netirta. Atliekant populiacinės farmakokinetikos analizę, daugumos RA arba GLA sergančių tirtų pacientų inkstų veikla buvo normali arba lengvai sutrikusi. Lengvas inkstų funkcijos susilpnėjimas (kreatinino klirensas apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault* formulę) RoActemra farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Maždaug trečdaliui GLA tyrime dalyvavusių pacientų prieš pradėdant tyrimą jau sirgo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apytikriai apskaičiuotas kreatinino klirensas 30 – 59 ml / min). Poveikio ekspozicijai RoActemra šių pacientų organizme nepastebėta.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

*Sutrikusi kepenų funkcija.* Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka RoActemra farmakokinetikai formaliai netirta.

*Amžius, lytis ir etninė grupė.* RA arba GLA sergančiųjų populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, lytis ir etninė kilmė RoActemra farmakokinetikai įtakos neturėjo.

sJIA ar pJIA sergančių pacientų populiacijos FK analizė patvirtino, kad kūno dydis yra vienintelė kovariantė, turinti pastebimą poveikį RoActemra farmakokinetikai, įskaitant eliminaciją ir absorbciją, taigi, skiriant dozę reikia atsižvelgti į kūno masę (žr. 8 ir 9 lenteles).

## **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai bei vystymuisi iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tocilizumabo kancerogeniškumas netirtas, kadangi, Ig G1 monokloniniai antikūnai, manoma, neturi būdingo kancerogeninio pajėgumo.

Esami iiklinikinių tyrimų duomenys pademonstravo IL-6 poveikį piktybinio proceso progresavimui ir įvairių vėžio rūšių atsparumui apoptozei. Šie duomenys nerodo tiesioginio gydymo RoActemra pavojaus vėžiui prasidėti ir progresuoti. Be to, 6 mėnesius tiriant lėtinį toksinį poveikį *Cynomolgus* beždžionėms arba tiriant IL-6 neturinčias peles, proliferacinių pokyčių nepastebėta.

Esami iiklinikinių tyrimų duomenys gydymo RoActemra poveikio vaisingumui nerodo. Tiriant lėtinį toksinį poveikį *Cynomolgus* beždžionėms, įtakos endokrininiam aktyvumui ir reprodukcinei sistemai

nepastebėta, o IL-6 neturinčių pelių reprodukcinė veikla nesutriko. RoActemra, duotas *Cynomolgus* beždžionėms ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui ar gemalo bei vaisiaus raidai neturėjo. Tačiau kai didelės dozės (50 mg/kg per parą) grupėje sisteminė ekspozicija buvo didelė (> 100 kartų didesnė už žmonių ekspoziciją), šiek tiek dažniau pasitaikė persileidimų, gemalo bei vaisiaus žuvimo atvejų, palyginti su placebo ir mažų dozių grupėmis. Nors neatrodo, kad IL-6 būtų esminis citokinas vaisiaus augimui ar imuninei motinos ir vaisiaus sąveikos kontrolei, minėtų duomenų ryšio su RoActemra vartojimu negalima paneigti.

Skiriant preparato analogo pelėms, nenustatyta toksinio poveikio pelių jaunikliams, tai yra, nenustatyta skeleto augimo, imuninės sistemos funkcijos ir lytinio brendimo sutrikimų.

Ikiklinikinių su *Cynomolgus* beždžionėmis atliktų tyrimų RoActemra saugumo duomenys nerodo, kad būtų skirtumų tarp į veną leidžiamos ir po oda leidžiamos vaistinio preparato formų.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

L-Histidinas  
L-Histidino hidrochloridas monohidratas  
L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas  
L-Metioninas  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Nesuderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

36 mėnesiai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C). Negalima užšaldyti. Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštiklį galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

0,9 ml tirpalo (162 mg RoActemra) yra užpildytame (I tipo stiklo) švirkšte su įstatyta adata, kuris yra įtaisytas užpildytame švirkštiklyje. Švirkštas uždengtas tvirta apsauga adatai (elastomero plomba su polipropileno apvalkalu) ir stūmoklio kamščiu (butilo gumos kamščiu su fluoro dervos dangalu).

Pakuotėje yra 4 užpildyti švirkštikliai ir grupinė pakuotė iš 12 (3x4) užpildytų švirkštiklių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

RoActemra tiekiamas vienkartiniam naudojimui skirtuose užpildytuose švirkštikliuose. Užpildytą švirkštiklį išėmus iš šaldytuvo, reikia palaukti 45 minutes, kad prieš sušvirkščiant RoActemra jis sušiltų iki kambario temperatūros (18 °C – 28 °C). Švirkštiklio negalima purtyti. Nuėmus dangtelį, kad vaistas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, švirkštimą būtina pradėti per 3 minutes. Užpildyto švirkštiklio nepanaudojus per 3 minutes nuo dangtelio nuėmimo, jį reikia išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštiklį.

Jeigu paspaudus aktyvavimo mygtuką purpuro spalvos indikatorius nepajuda, Jūs privalote šį užpildytą švirkštiklį išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę. **Nebandykite** užpildyto švirkštiklio naudoti dar kartą. Negalima pakartoti injekcijos kitu užpildytu švirkštikliu. Jei reikia pagalbos, kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar šiek tiek gelsvas arba jeigu bet kuri užpildyto švirkštiklio dalis atrodo pažeista.

Išsamios RoActemra užpildyto švirkštiklio naudojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/08/492/009  
EU/1/08/492/010

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. sausio 16 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. rugsėjo 25 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS  
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM  
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA  
95688  
JAV

Genentech Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA  
92056  
JAV

Samsung Biologics Co Ltd  
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon, 21987  
Korėjos Respublika

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.  
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi  
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231  
Japonija

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.  
Bioproduction Operations Singapore  
8 Tuas Bay Lane  
Singapore 636986  
Singapūras

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos orientacinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SAŁYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŹTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas visus gydytojus, kurie, kaip tikimasi, skirs/vartos RoActemra, aprūpins RA, sJIA, pJIA ir GLA terapinėms indikacijoms skirtais mokomaisiais rinkiniais, kuriuos sudarys:

- Gydytojo informavimo rinkinys
- Slaugos darbuotojo informavimo rinkinys
- Paciento informavimo rinkinys

Prieš išplatinant mokomąją medžiagą registruotojas turi suderinti su nacionalinėmis vaistų tarnybomis mokomosios medžiagos turinį ir formatą kartu su informavimo planu (įskaitant platinimo būdus).

Gydytojo informavimo rinkinyje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- Nuoroda į Preparato charakteristikų santrauka (pvz., nuoroda į EVA tinklalapį);
- Dozės apskaičiavimas (RA, sJIA ir pJIA sergantiems pacientams), infuzijos paruošimas ir infuzijos greitis;
- Sunkių infekcinių ligų rizika:
  - vaistiniu preparatu draudžiama gydyti pacientus, kuriems yra ar įtariama infekcinė liga;
  - vaistinis preparatas gali susilpninti ūminės infekcinės ligos požymius ir simptomus, dėl to gali būti uždelstas diagnozės nustatymas.
- Toksinio poveikio kepenims rizika:
  - Pacientus, kurių organizme transaminazių ALT arba AST aktyvumas VNR viršija 1,5 karto, pradėti gydyti tocilizumabu reikia atsargiai. Pacientų, kurių organizme transaminazių ALT arba AST aktyvumas VNR viršija 5 kartus, tocilizumabu gydyti nerekomenduojama;
  - RA, GLA, pJIA ir sJIA sergančių pacientų atveju pirmuosius 6 gydymo mėnesius ALT / AST aktyvumą reikia stebėti kas 4–8 savaites, o vėliau - kas 12 savaičių. Rekomenduojami dozės keitimai, įskaitant gydymo tocilizumabu nutraukimą, remiantis transaminazių aktyvumu, yra išdėstyti Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje.
- Virškinimo trakto perforacijos rizika, ypač pacientams, kuriems buvo divertikulitas ar žarnų išopėjimas;
- Išsamus aprašas, kaip pateikti pranešimą apie sunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistą;
- Paciento informavimo rinkiniai (kuriuos sveikatos priežiūros specialistai turi duoti pacientams);
- Makrofagų aktyvavimo sindromo diagnostikos gairės sJIA sergantiems pacientams;
- Vaisto vartojimo nutraukimo rekomendacijos sJIA ir pJIA sergantiems pacientams.

Slaugos darbuotojo informavimo rinkinyje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- Medicininių klaidų prevencija ir reakcijos į injekciją/infuziją:
  - injekcijos/infuzijos paruošimas;
  - injekcijos/infuzijos greitis.
- Paciento stebėjimas dėl reakcijos į injekciją ar infuziją;
- Išsamus aprašas, kaip pateikti pranešimą apie sunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistą.

Paciento informavimo rinkinyje turi būti tokia pagrindinė informacija:

- Pakuotės lapelis (su vartojimo po oda instrukcijomis) (pvz., nuoroda į EVA tinklapį);
- Paciento budrumo kortelė, skirta:
  - atkreipti dėmesį į pavojų susirgti infekcinėmis ligomis, kurios negydant gali tapti sunkiomis. Be to, kai kurios buvusios infekcinės ligos gali pasikartoti;
  - atkreipti dėmesį į pavojų, kad ligoniams, gydomiems RoActemra, gali atsirasti divertikulito komplikacijų, kurios negydomos gali pasidaryti sunkios;
  - atkreipti dėmesį į pavojų, kad RoActemra gydomiems pacientams gali pasireikšti sunki kepenų pažeidimas. Pacientams turi būti atliekami kepenų funkcijos tyrimai. Pacientai turi nedelsdami informuoti gydytoją, jeigu jiems pasireiškia toksinio poveikio kepenims požymiai, tokie kaip nuovargis, pilvo skausmas ir gelta.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RoActemra 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
tocilizumabas

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakone yra 80 mg tocilizumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Polisorbatas 80, sacharozė, dinatrio fosfatas dodekahidratas, natrio – divandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui  
80 mg/4 ml  
1 flakonas 4 ml  
4 flakonai po 4 ml

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus vartoti infuzijai į veną  
Praskiestą preparatą suvartoti nedelsiant  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Neužšaldyti  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/08/492/001  
EU/1/08/492/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
tocilizumabas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 flakone yra 200 mg tocilizumabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Polisorbatas 80, sacharozė, dinatrio fosfatas dodekahidratas, natrio –divandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui  
200 mg/10 ml  
1 flakonas 10 ml  
4 flakonai po 10 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Praskiedus vartoti infuzijai į veną  
Praskiestą preparatą suvartoti nedelsiant  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Neužšaldyti  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/08/492/003  
EU/1/08/492/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
tocilizumabas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 flakone yra 400 mg tocilizumabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Polisorbatas 80, sacharozė, dinatrio fosfatas dodekahidratas, natrio - divandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui  
400 mg/20 ml  
1 flakonas 20 ml  
4 flakonai po 20 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Praskiedus vartoti infuzijai į veną  
Praskiestą preparatą suvartoti nedelsiant  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Neužšaldyti  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/08/492/005  
EU/1/08/492/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
tocilizumabas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 užpildytame švirkšte yra 162 mg tocilizumabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
4 užpildyti švirkštai  
162 mg / 0,9 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Prieš naudojant švirkštą išimkite iš dėžutės ir palaikykite kambario temperatūroje mažiausiai 25-30 minučių

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštą galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/08/492/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

roactemra 162 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNU RĖMELIU) – Grupinė pakuotė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
tocilizumabas

### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 užpildytame švirkšte yra 162 mg tocilizumabo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Grupinė pakuotė: 12 (3x4) užpildytų švirkštų  
162 mg / 0,9 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prieš naudojant švirkštą išimkite iš dėžutės ir palaikykite kambario temperatūroje mažiausiai 25-30 minučių

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštą galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/08/492/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

roactemra 162 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO RĖMELIO) – Grupinė pakuotė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
tocilizumabas

### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 užpildytame švirkšte yra 162 mg tocilizumabo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
4 užpildyti švirkštai. Grupinės pakuotės atskirų sudedamųjų dalių parduoti negalima.  
162 mg / 0,9 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prieš naudojant švirkštą išimkite iš dėžutės ir palaikykite kambario temperatūroje mažiausiai 25-30 minučių

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštą galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/08/492/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

roactemra 162 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

tocilizumabas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 užpildytame švirkštiklyje yra 162 mg tocilizumabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje ACTPen®

4 užpildyti švirkštikliai

162 mg / 0,9 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Prieš vartojimą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir 45 minutes palaikykite kambario temperatūroje.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštinį galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštinį laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/08/492/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

roactemra 162 mg švirkštinis

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNU RĖMELIU) – Grupinė pakuotė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

tocilizumabas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 užpildytame švirkštiklyje yra 162 mg tocilizumabo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje ACTPen®

Grupinė pakuotė: 12 (3x4) užpildytų švirkštiklių

162 mg / 0,9 ml

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Prieš vartojimą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir 45 minutes palaikykite kambario temperatūroje.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti.

Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštinį galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštinį laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/08/492/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

roactemra 162 mg švirkštinis

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO RĖMELIO) – Grupinė pakuotė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

tocilizumabas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 užpildytame švirkštiklyje yra 162 mg tocilizumabo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje ACTPen®

4 užpildyti švirkštikliai. Grupinės pakuotės atskirų sudedamųjų dalių parduoti negalima.

162 mg / 0,9 ml

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Prieš vartojimą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir 45 minutes palaikykite kambario temperatūroje.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti.

Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštinį galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštinį laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/08/492/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

roactemra 162 mg švirkštinis

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**Minimali informacija ant mažų VIDINIŲ pakuočių**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RoActemra 20 mg/ml sterilus koncentratas  
tocilizumabas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Infuzijai į veną

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

80 mg/4 ml

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RoActemra 20 mg/ml sterilus koncentratas  
tocilizumabas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Infuzijai į veną

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

200 mg/10 ml

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RoActemra 20 mg/ml sterilus koncentratas  
tocilizumabas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Infuzijai į veną

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

400 mg/20 ml

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RoActemra 162 mg injekcija  
tocilizumabas  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

162 mg/0,9 ml

**6. KITA**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RoActemra 162 mg injekcija  
tocilizumabas  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

162 mg / 0,9 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### RoActemra 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui tocilizumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio, Jūs gausite **paciento budrumo kortelę**; joje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydyti RoActemra preparatu ir juo gydant.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra RoActemra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant RoActemra
3. Kaip skiriamas RoActemra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti RoActemra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra RoActemra ir kam jis vartojamas

RoActemra sudėtyje yra veikliosios medžiagos tocilizumabo, kuris yra tam tikrose imuninėse ląstelėse pagamintas baltymas (monokloninis antikūnas), blokuojantis specifinį baltymą (citokiną), vadinamą interleukinu-6. Organizme pastarasis baltymas dalyvauja uždegimo procesuose, todėl jį blokuojant Jūsų organizme uždegimą galima susilpninti. RoActemra padeda mažinti ligos simptomus, pavyzdžiui, sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat gali palengvinti Jūsų kasdieninę veiklą. Nustatyta, kad RoActemra lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlių ir kaulo audinio pažaidos vystymąsi bei pagerina Jūsų gebėjimą atlikti įprastus kasdienes veiksmus.

- **RoActemra yra gydomi suaugusieji**, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu (RA), autoimunine liga, jeigu ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas. Įprastai RoActemra vartojamas kartu su metotreksatu. Vis dėlto vartoti vieną RoActemra galima, jeigu gydytojas nustato, kad gydymas metotreksatu Jums netinka.
- RoActemra taip pat gali būti gydomi sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu sergantys suaugusieji, kai jie anksčiau nėra vartoję metotreksato.
- **RoActemra yra gydomi sJIA sergantys vaikai**. RoActemra gydomi 2 metų amžiaus ir vyresni vaikai, sergantys *aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu* (sJIA), kuris yra uždegiminė liga, sukianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą, o taip pat karščiavimą ir išbėrimą. RoActemra yra skirtas sJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.
- **RoActemra yra gydomi pJIA sergantys vaikai**. RoActemra gydomi 2 metų amžiaus ir vyresni vaikai, sergantys *poliartikuliniu jaunatviniu idiopatinu artritu* (pJIA), kuris yra uždegiminė liga, sukianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą. RoActemra yra skirtas pJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

- **RoActemra yra gydomi suaugusieji ir 2 metų ar vyresni vaikai**, kuriems pasireiškia sunkus ar pavojų gyvybei lemiantis **citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)**; tai yra šalutinis poveikis, pasireiškiantis tam tikru vėžio tipu sergantiems pacientams, kurie gydomi chimerinį antigeno receptorių (CAR) turinčių T ląstelių preparatais.
- **RoActemra yra gydomi suaugusieji**, sergantys koronaviruso 2019 infekcijos sukelta (COVID-19) liga, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio kortikosteroidai ir yra taikoma deguonies terapija ar dirbtinė plaučių ventiliacija.

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant RoActemra

### RoActemra Jums skirti negalima

- jeigu yra **alergija** tocilizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia aktyvia infekcine liga.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, pasakykite gydytojui arba slaugytojai prieš Jums skiriant infuziją.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš Jums lašinant RoActemra.

- Jeigu infuzijos metu ar po jos pasireiškė **alerginė reakcija**, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, stiprus svaigulys ar galvos sukimasis, lūpų patinimas ar odos bėrimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.
- Jeigu Jums yra bet kokia trumpalaikė ar ilgalaikė **infekcinė liga** arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Jeigu negaluate, **nedelsdami apie tai pasakykite savo gydytojui**. RoActemra gali sumažinti Jūsų organizmo gebėjimą reaguoti į infekcijas ir gali pasunkinti jau esamą infekcinę ligą ar padidinti galimybę užsikrėsti nauja infekcija.
- Jeigu esate sirgę **tuberkuloze**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydyti RoActemra gydytojas patikrins, ar nėra tuberkulozės požymių ir simptomų. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda tuberkulozės simptomų (užsitęsęs kosulys, kūno masės mažėjimas, silpnumas, šiek tiek pakilusi kūno temperatūra) arba bet kokios kitos infekcijos simptomų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu Jums yra buvę **žarnų opų** ar **divertikulitas**, pasakykite apie tai gydytojui. Jų simptomai – pilvo skausmas ir nepaaiškinami vidurių pokyčiai lydimi karščiavimo.
- Jeigu sergate **kepenų liga**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš Jums vartojant RoActemra, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą ir ištirti kepenų funkciją.
- **Jeigu esate neseniai paskiepytas arba planuojate skiepytis** (suaugusiajam arba vaikui), pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydymą RoActemra visi pacientai, ypač vaikai, turi būti paskiepyti visomis pagal amžių numatytomis vakcinomis, nebent gydymą reikia pradėti nedelsiant. Gydymo RoActemra metu kai kurių rūšių vakcinomis skiepyti negalima.
- Jeigu sergate **vėžiu**, pasakykite gydytojui. Gydytojas spręs, ar Jus vis dėlto galima gydyti RoActemra.
- Jeigu Jums yra **širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai**, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis ar padidėjęs cholesterolio kiekis, pasakykite gydytojui. Gydant RoActemra, šiuos rizikos veiksnius reikia stebėti.
- Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkus **inkstų veiklos sutrikimas**, gydytojas Jus stebės.

- Jeigu Jums **nuolat skauda galvą**.

Prieš pradėdamas skirti RoActemra ir gydymo metu gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kraujyje nėra mažai leukocitų, mažai trombocitų, ar nepadidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

### **Vaikams ir paaugliams**

RoActemra nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Jeigu vaikui anksčiau yra buvęs **makrofagų aktyvavimo sindromas** (tam tikrų kraujo ląstelių aktyvavimas ir nekontroliuojamas dauginimasis), pasakykite apie tai gydytojui. Gydytojas turės nuspręsti, ar jam galima skirti RoActemra.

### **Kiti vaistai ir RoActemra**

Jeigu Jūs (arba Jūsų sergantis vaikas) vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. RoActemra gali pakeisti kai kurių vaistų poveikį ir šių vaistų dozę gali tekti keisti. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- metilprednizolono, deksametazono, vartojamų uždegimui slopinti;
- simvastatino ar atorvastatino, vartojamo **cholesterolio kiekiui** mažinti;
- kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino), vartojamų **padidėjusiam kraujospūdžiui** gydyti;
- teofilino, vartojamo **astmai** gydyti;
- varfarino ar fenprokumono, vartojamų **kraujui skystinti**;
- fenitoino, vartojamo **traukuliams** gydyti;
- ciklosporino, vartojamo **imuninei sistemai slopinti** persodinus organus;
- benzodiazepinų (pvz., temazepamo), vartojamų **nerimui mažinti**.

Kadangi klinikinės patirties nėra, kartu su kitais biologiniais preparatais RA, sJIA arba pJIA gydymui RoActemra vartoti nerekomenduojama.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

**RoActemra negalima vartoti nėštumo metu**, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

**Galinti pastoti moteris** gydymo metu ir 3 mėnesius po gydymo turi naudotis veiksminga kontracepcija.

**Jeigu Jums planuojama skirti RoActemra, nutraukite žindymą** ir pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant žindyti turi praėti bent 3 mėnesiai po paskutinio gydymo RoActemra. Nežinoma, ar RoActemra išsiskiria su motinos pienu.

Šiuo metu turimi duomenys jokio šio gydymo poveikio vaisingumui nerodo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **RoActemra sudėtyje yra natrio**

Didžiausioje šio vaisto 1200 mg dozėje yra 26,55 mg natrio. Atsižvelkite į tai, jeigu kontroliuojate natrio kiekį maiste. Tačiau mažesnėse kaip 1025 mg šio vaisto dozėse yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip skiriamas RoActemra

Šis vaistas yra riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, kurį paskirti gali tik Jūsų gydytojas.

RoActemra Jums **sulašins gydytojas arba slaugytojas infuzijos į veną būdu**. Jis praskies tirpalą, pradės infuziją į veną ir stebės Jūsų būklę infuzijos metu bei po jos.

#### **RA sergantiems suaugusiems pacientams**

Įprasta RoActemra dozė yra 8 mg vienam kilogramui kūno masės. Atsižvelgdamas į poveikį gydytojas gali sumažinti dozę iki 4 mg/kg, o vėliau, jeigu prireiktų, vėl ją padidinti iki 8 mg/kg.

Suaugusiems RoActemra kas 4 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

#### **sJIA sergantiems 2 metų amžiaus ir vyresniems vaikams**

Įprasta RoActemra dozė priklausys nuo vaiko kūno masės.

- Jeigu vaikas sveria mažiau kaip 30 kg, dozė yra **12 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**.
- Jeigu vaikas sveria 30 kg arba daugiau, dozė yra **8 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**.

Dozė pagal kūno masę apskaičiuojama prieš kiekvieną vaisto vartojimą.

sJIA sergantiems vaikams RoActemra kas 2 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

#### **pJIA sergantiems 2 metų amžiaus ir vyresniems vaikams**

Įprasta RoActemra dozė priklausys nuo vaiko kūno masės.

- Jeigu vaikas sveria mažiau kaip 30 kg, dozė yra **10 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**.
- Jeigu vaikas sveria 30 kg arba daugiau, dozė yra **8 mg kiekvienam kilogramui kūno masės**.

Dozė pagal kūno masę apskaičiuojama prieš kiekvieną vaisto vartojimą.

pJIA sergantiems vaikams RoActemra kas 4 savaites bus sulašinamas į veną per vieną valandą (intraveninė infuzija).

#### **Pacientams, kuriems pasireiškia CIS**

Įprasta RoActemra dozė yra **8 mg kiekvienam kilogramui kūno masės, jeigu sveriate 30 kg ar daugiau**.

Dozė yra **12 mg kiekvienam kilogramui kūno masės, jeigu sveriate mažiau kaip 30 kg**.

RoActemra galima skirti vieno arba kartu su kortikosteroidais.

#### **COVID-19 liga sergantiems suaugusiems pacientams**

Įprasta RoActemra dozė yra **8 mg kiekvienam kūno masės kilogramui**. Gali prireikti ir antrosios dozės.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę RoActemra dozę?**

Kadangi RoActemra sulašina gydytojas arba slaugytoja, nėra tikėtina, kad vaisto bus suleista per daug. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasakykite gydytojui.

#### **Pamiršus pavartoti RoActemra**

Kadangi RoActemra sulašina gydytojas arba slaugytoja, nėra tikėtina, kad bus praleista dozė. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

#### **Nustojus vartoti RoActemra**

Nenutraukite RoActemra vartojimo, neaptarę to su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis gali pasireikšti praėjus 3 mėnesiams ar daugiau po paskutinės RoActemra dozės.

**Galimas dažnas sunkus šalutinis poveikis:** jam pasireiškus nedelsdami pasakykite gydytojui.  
*Jie yra dažni, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų.*

**Alerginės reakcijos** infuzijos metu ar po jos:

- sunku kvėpuoti, spaudimas krūtinėje ar svaigulys;
- išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ar veido patinimas.

Pastebėję bet kurių iš šių simptomų, **nedelsdami** pasakykite savo gydytojui.

**Sunkios infekcinės ligos požymiai:**

- karščiavimas ar šaltkrėtis,
- burnos ar odos pūslelės,
- pilvo skausmas.

**Toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai:**

*Jie gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų.*

- nuovargis,
- pilvo skausmas,
- gelta (odos ar akių pageltimas).

Pastebėję bet kurių iš šių reiškinių, **kiek galima greičiau** pasakykite gydytojui.

**Labai dažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų*

- viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos ir joms būdingi simptomai, pavyzdžiui, kosulys, užsikimšusi nosis, išskyros iš nosies, ryklės skausmas ir galvos skausmas,
- padidėjęs kraujo riebalų (cholesterolio) kiekis.

**Dažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų*

- plaučių infekcinė liga (pneumonija),
- juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*),
- lūpų pūslelinė (burnos *herpes simplex*), pūslelės,
- odos infekcinė liga (celiulitas), kartais su karščiavimu ir šaltkrėčiu,
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė,
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos,
- akių infekcinė liga (konjunktyvitas),
- galvos skausmas, svaigulys, padidėjęs kraujospūdis,
- burnos išopėjimas, pilvo skausmas,
- skysčių susilaikymas apatinėse galūnėse (edema), kūno masės padidėjimas,
- kosulys, dusulys,
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, matomas ištyrus kraują (neutropenija, leukopenija),
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys (padidėjęs transaminazių aktyvumas),
- padidėjęs bilirubino kiekis, nustatomas ištyrus kraują,
- mažas fibrinogeno (kraujo krešėjime dalyvaujančio baltymo) kiekis kraujyje.

**Nedažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų*

- divertikulitas (karščiavimas, šleikštulys, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas),
- paraudę ir patinę ploteliai burnoje,
- padidėjęs kraujo riebalų (trigliceridų) kiekis,
- skrandžio opa,
- inkstų akmenligė,
- susilpnėjusi skydliaukės veikla.

**Retas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų*

- *Stevens – Johnson* sindromas (odos bėrimas, dėl kurio gali atsirasti odos pūslės ir lupimasis),
- mirtina alerginė reakcija (anafilaksija (mirtina));
- kepenų uždegimas (hepatitas), gelta.

**Labai retas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 pacientų*

- kraujo tyrimu nustatomas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių bei trombocitų skaičius,
- kepenų nepakankamumas.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**sJIA sergantiems vaikams**

Iš esmės sJIA sergantiems pacientams pasireiškusių šalutinių reiškinių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sirgusiems suaugusiems pacientams. Kai kurie šalutiniai poveikiai buvo stebėti dažniau: nosies ir gerklės uždegimas, viduriavimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

**pJIA sergantiems vaikams**

Iš esmės pJIA sergantiems pacientams pasireiškusių šalutinių reiškinių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį RA sirgusiems suaugusiems pacientams. Kai kurie šalutiniai poveikiai buvo stebėti dažniau: nosies ir gerklės uždegimas, galvos skausmas, pykinimas ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

**5. Kaip laikyti RoActemra**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti flakoną išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.



## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### RoActemra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tocilizumabas.  
Kiekviename 4 ml flakone yra 80 mg tocilizumabo (20 mg/ml).  
Kiekviename 10 ml flakone yra 200 mg tocilizumabo (20 mg/ml).  
Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg tocilizumabo (20 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, polisorbatas 80, dinatrio fosfatas dodekahidratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

### RoActemra išvaizda ir kiekis pakuotėje

RoActemra yra koncentratas infuziniam tirpalui. Koncentratas yra skaidrus arba opalinis, bespalvis arba gelsvas skystis.

RoActemra tiekiamas flakonais, kuriuose yra 4 ml, 10 ml ir 20 ml koncentrato infuziniam tirpalui. Supakuota po 1 arba 4 flakonus. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

### Gamintojas

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Malta

(See Ireland)

### Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### Deutschland

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

### Norge

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  
ou  
Chugai Pharma France  
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

### **Skiedimo prieš vartojimą instrukcija**

Parenteralinio vartojimo vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi jų spalva. Skiesti galima tik tokius tirpalus, kurie yra skaidrūs arba opaliniai, bespalviai arba gelsvi ir kuriuose nėra matomų dalelių. Naudokite sterilią adatą ir švirkštą RoActemra paruošimui.

### **RA, COVID-19 liga ir CIS sergantiems suaugusiems pacientams (sveriantiems $\geq 30$ kg)**

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (0,4 ml/kg) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

### **Vartojimas vaikų populiacijai**

#### **$\geq 30$ kg sveriantiems sJIA, pJIA ir CIS sergantiems pacientams**

Aseptinėmis sąlygomis iš 100 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (**0,4 ml/kg**) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 100 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

#### **< 30 kg sveriantiems sJIA ir CIS sergantiems pacientams**

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (**0,6 ml/kg**) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

#### **< 30 kg sveriantiems pJIA sergantiems pacientams**

Aseptinėmis sąlygomis iš 50 ml infuzijos maišelio ištraukti sterilaus nepirogeninio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, lygų RoActemra koncentrato kiekiui, kurio reikia paciento dozei. Iš flakono ištraukti reikiamą RoActemra koncentrato kiekį (**0,5 ml/kg**) ir suleisti į infuzijos maišelį. Galutinis tūris turi būti 50 ml. Tirpalui išmaišyti infuzijos maišelį atsargiai apversti, kad nesusidarytų putų.

RoActemra flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte tocilizumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio, Jūs gausite **Paciento budrumo kortelę**; joje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydytis RoActemra preparatu ir jo vartojimo metu.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. **Kas yra RoActemra ir kam jis vartojamas**
2. **Kas žinotina prieš vartojant RoActemra**
3. **Kaip vartoti RoActemra**
4. **Galimas šalutinis poveikis**
5. **Kaip laikyti RoActemra**
6. **Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### 1. Kas yra RoActemra ir kam jis vartojamas

RoActemra sudėtyje yra veikliosios medžiagos tocilizumabo, kuris yra tam tikrose imuninėse ląstelėse pagamintas baltymas (monokloninis antikūnas), blokuojantis specifinį baltymą (citokiną), vadinamą interleukinu-6. Organizme pastarasis baltymas dalyvauja uždegimo procesuose, todėl jį blokuojant Jūsų organizme uždegimą galima susilpninti. RoActemra yra gydomi:

- **suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu (RA)**, autoimunine liga, jeigu ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas.
- **suaugusieji, sergantys sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA)**, jeigu jiems anksčiau nebuvo taikytas gydymas metotreksatu.

RoActemra padeda mažinti RA simptomus, pavyzdžiui, sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat gali palengvinti Jūsų kasdieninę veiklą. Nustatyta, kad RoActemra lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlių ir kaulo audinio pažeidimą bei pagerina Jūsų gebėjimą atlikti įprastus kasdienes veiksmus.

Įprastai RoActemra vartojamas kartu su kitu RA gydymui skiriamu vaistu, vadinamu metotreksatu. Vis dėlto vartoti vieną RoActemra galima, jeigu gydytojas nustato, kad gydymas metotreksatu Jums netinka.

- **suaugusieji, sergantys arterijų liga, vadinama gigantinių ląstelių arteritu (GLA)**, kurią sukelia didžiausių organizmo arterijų uždegimas, ypač tų, kuriomis kraujas teka į galvą ir kaklą. Šios ligos simptomai yra galvos skausmas, nuovargis ir žandikaulio skausmas. Dėl jos gali ištikti insultas ar apakimas.

RoActemra gali sumažinti Jūsų galvos, kaklo ir rankų arterijų ar venų skausmą ir patinimą.

GLA dažnai gydomas vaistais, vadinamais steroidais. Įprastai jie yra veiksmingi, tačiau vartojami ilgą laiką ar didelėmis dozėmis gali sukelti šalutinį poveikį. Be to, steroidų dozės sumažinimas gali sukelti

GLA paūmėjimą. Papildomai paskirtas RoActemra reiškia, kad steroidus bus galima vartoti trumpiau, o GLA išliks kontroliuojamas.

- **1 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai, sergantys aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu (sJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat karščiavimą ir išbėrimą.

RoActemra yra skirtas sJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

- **2 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai, sergantys jaunatviniu idiopatinu poliartritu (pJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą.

RoActemra yra skirtas pJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant RoActemra

### RoActemra vartoti negalima

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui, kuriuo rūpinatės, yra alergija tocilizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs arba Jūsų vaikas, kuriuo rūpinatės, serga sunkia aktyvia infekcine liga.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, apie tai pasakykite gydytojui. RoActemra nevertokite.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti RoActemra.

- Jeigu injekcijos metu ar po jos pasireiškė **alerginė reakcija**, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, stiprus svaigulys ar galvos sukimasis, lūpų, liežuvio, veido patinimas ar odos niežėjimas, dilgėlinė ar bėrimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.
- Jeigu po RoActemra vartojimo Jums pasireiškė bet kokių alerginės reakcijos simptomų, nevertokite kitos dozės, kol apie tai nepasakėte gydytojui IR Jūsų gydytojas nurodė vartoti kitą dozę.
- Jeigu Jums yra bet kokia trumpalaikė ar ilgalaikė **infekcinė liga** arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Jei negaluoju, **nedelsiant apie tai pasakykite savo gydytojui**. RoActemra gali sumažinti Jūsų organizmo gebėjimą reaguoti į infekcijas ir gali pasunkinti jau esamą infekcinę ligą ar padidinti galimybę užsikrėsti nauja infekcija.
- Jeigu esate sirgę **tuberkulioze**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydyti RoActemra preparatu, gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda tuberkuliozės simptomų (užsitęsęs kosulys, kūno masės mažėjimas, silpnumas, šiek tiek pakilusi kūno temperatūra) arba bet kokios kitos infekcijos simptomų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu Jums yra buvę **žarnų opų** ar **divertikulitas**, pasakykite apie tai gydytojui. Jų simptomai – pilvo skausmas ir nepaaiškinami vidurių pokyčiai lydimi karščiavimo.
- Jeigu sergate **kepenų liga**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš Jums vartojant RoActemra, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą ir ištirti kepenų funkciją.

- **Jeigu esate neseniai paskiepytas** arba planuojate skiepytis, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdant gydymą RoActemra visi pacientai turi būti paskiepyti visomis pagal amžių numatytomis vakcinomis. Gydymo RoActemra metu kai kurių rūšių vakcinomis skiepyti negalima.
- Jeigu sergate **vėžiu**, pasakykite gydytojui. Gydytojas spręs, ar Jus vis dėlto galima gydyti RoActemra.
- Jeigu Jums yra **širdies ir kraujagyslių ligos rizikos veiksniai**, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis ar padidėjęs cholesterolio kiekis, pasakykite gydytojui. Gydant RoActemra, šiuos rodmenis reikia kartotinai tirti.
- Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkus **inkstų veiklos sutrikimas**, gydytojas Jus stebės.
- Jeigu Jums **nuolat skauda galvą**.

Prieš pradėdant vartoti RoActemra gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kraujyje nėra mažai leukocitų, mažai trombocitų, ar nepadidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

### **Vaikams ir paaugliams**

RoActemra po oda suleisti nerekomenduojama vaikams iki 1 metų amžiaus. Mažiau kaip 10 kg sveriančiam ir sJIA sergančiam vaikui RoActemra skirti negalima.

Jeigu vaikui yra buvęs **makrofagų aktyvacijos sindromas** (aktyvus ir nekontroliuojamas specifinių kraujo ląstelių dauginimasis), pasitarkite su gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, ar RoActemra vis tik galės būti skiriamas.

### **Kiti vaistai ir RoActemra**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui. RoActemra gali pakeisti kai kurių vaistų poveikį ir šių vaistų dozę gali tekti keisti. **Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- metilprednizolono, deksametazono, vartojamų uždegimui slopinti;
- simvastatino ar atorvastatino, vartojamo cholesterolio kiekiui mažinti;
- kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino), vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti;
- teofilino, vartojamo astmai gydyti;
- varfarino ar fenpropumono – vaistų, vartojamų kraujui skystinti;
- fenitoino, vartojamo traukuliams gydyti;
- ciklosporino, vartojamo imuninei sistemai slopinti persodinus organus;
- benzodiazepinų (pvz., temazepamo), vartojamų nerimui mažinti.

Kadangi nėra klinikinės patirties, RoActemra kartu su kitais biologiniais preparatais RA, sJIA, pJIA arba GLA gydyti nerekomenduojama.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

**RoActemra negalima vartoti nėštumo metu**, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

**Galintys pastoti moterys** gydymo metu ir iki 3 mėnesių po gydymo turi naudotis veiksmingomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis.

**Jeigu Jums planuojama skirti RoActemra, nutraukite žindymą** ir pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant žindyti turi praėti bent 3 mėnesiai po paskutinio gydymo RoActemra. Nežinoma, ar RoActemra išsiskiria su motinos pienu.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **3. Kaip vartoti RoActemra**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Gydymą šiuo vaistu turi paskirti ir pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, sJIA, pJIA arba GLA diagnostikos ir gydymo patirties.

#### **Rekomenduojamoji dozė**

Dozė RA ar GLA sergantiems suaugusiesiems yra 162 mg (1 užpildyto švirkšto turinys), skiriama vieną kartą per savaitę.

#### **sJIA sergantys vaikai ir paaugliai (1 metų ir vyresni)**

**Įprasta RoActemra dozė priklauso nuo paciento kūno masės.**

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per 2 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per savaitę.

#### **pJIA sergantys vaikai ir paaugliai (2 metų ir vyresni)**

**Įprasta RoActemra dozė priklauso nuo paciento kūno masės.**

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per 3 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkšto turinys) vieną kartą per 2 savaites.

RoActemra skiriamas injekcijos po oda būdu. Iš pradžių RoActemra gali sušvirkšti gydytojas arba slaugytoja. Tačiau gydytojas gali nuspręsti, kad šio vaisto galite švirkštis ir patys. Šiuo atveju Jus apmokys, kaip susišvirkšti RoActemra patiems. Tėvai ir globėjai bus išmokyti kaip RoActemra sušvirkšti pacientams, kurie patys to padaryti negali, pvz., vaikams.

Jeigu turite bet kokių klausimų dėl vaisto leidimo sau arba vaikui, kuriuo rūpinatės, pasitarkite su gydytoju. Išsami „Vartojimo instrukcija“ pateikiama šio lapelio pabaigoje.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę RoActemra dozę?**

Kadangi RoActemra sušvirkščiamas naudojant vieną užpildytą švirkštą, nelabai tikėtina, kad vaisto bus suleista per daug. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

#### **Jeigu dozę praleidžia ar pamiršta pavartoti RA ar GLA sergantis suaugęs pacientas arba sJIA sergantis vaikas ar paauglys**

Labai svarbu RoActemra vartoti tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti kas savaitinę vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, kitą dozę vartokite numatytą dieną.
- Jeigu pamiršote pavartoti kas antrą savaitę švirkščiamą vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistą dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite numatytu laiku.
- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti RoActemra, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Jeigu dozę pamiršta suvartoti ar praleidžia pJIA sergantis vaikas ar paauglys**

Labai svarbu RoActemra vartoti tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistą dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite numatytu laiku.
- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti RoActemra, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Nustojus vartoti RoActemra**

Nenutraukite RoActemra vartojimo, pirmiausia neaptarę to su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis gali pasireikšti praėjus 3 mėnesiams ar daugiau po paskutinės RoActemra dozės.

### **Galimas dažnas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui.**

*Jie yra dažni, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų.*

**Alerginės reakcijos** injekcijos metu ar po jos:

- apsinkintas kvėpavimas, krūtinės veržimas ar svaigulys,
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ir veido patinimas.

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, **nedelsdami** pasakykite gydytojui.

### **Sunkios infekcinės ligos požymiai:**

- karščiavimas ar šaltkrėtis,
- burnos ar odos pūslelės,
- pilvo skausmas.

### **Toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai:**

*Jie gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų.*

- nuovargis,
- pilvo skausmas,
- gelta (odos ar akių pageltimas).

Pastebėję bet kurių iš šių reiškinių, **kiek galima greičiau** pasakykite gydytojui.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų*

- viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos ir joms būdingi simptomai, pavyzdžiui, kosulys, užsikimšusi nosis, išskyros iš nosies, ryklės skausmas ir galvos skausmas,
- padidėjęs kraujo riebalų (cholesterolio) kiekis,
- injekcijos vietos reakcijos.

### **Dažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų*

- plaučių infekcinė liga (pneumonija),
- juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*),
- lūpų pūslelinė (burnos *herpes simplex*), pūslelės,
- odos infekcinė liga (celiulitas), kartais su karščiavimu ir šaltkrėčiu,
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė,
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos,



- akių infekcinė liga (konjunktyvitas),
- galvos skausmas, svaigulys, padidėjęs kraujospūdis,
- burnos išopėjimas, pilvo skausmas,
- skysčių susilaikymas apatinėse galūnėse (edema), kūno masės padidėjimas,
- kosulys, dusulys,
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, matomas ištyrus kraują (neutropenija, leukopenija),
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys (padidėjęs transaminazių aktyvumas),
- padidėjęs bilirubino kiekis, nustatomas ištyrus kraują,
- mažas fibrinogeno (kraujo krešėjime dalyvaujančio baltymo) kiekis kraujyje.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų*

- divertikulitas (karščiavimas, šleikštulys, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas),
- paraudę ir patinę ploteliai burnoje,
- padidėjęs kraujo riebalų (trigliceridų) kiekis,
- skrandžio opa,
- inkstų akmenligė,
- susilpnėjusi skydliaukės veikla.

#### **Retas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų*

- Stivenso – Džonsono (Stevens – Johnson) sindromas (odos išbėrimas, dėl kurio gali atsirasti odos pūslės ir lupimasis),
- mirtina alerginė reakcija (anafilaksija (mirtina));
- kepenų uždegimas (hepatitas), gelta.

#### **Labai retas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 pacientų*

- kraujo tyrimu nustatomas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių bei kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius,
- kepenų nepakankamumas.

#### **Šalutinis poveikis sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams**

sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams pasireiškiantis šalutinis poveikis įprastai yra panašus į pasireiškiantį suaugusiesiems. Kai kurie šalutiniai reiškiniai, vaikams ir paaugliams pastebėti dažniau: nosies ir ryklės uždegimas, galvos skausmas, pykinimas (šleikštulys) ir sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti RoActemra**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant užpildyto švirkšto etiketės arba išorinės dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštą galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Šio vaisto negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar gelsvas arba jeigu bet kuri užpildyto švirkšto dalis yra pažeista.

Užpildyto švirkšto negalima purtyti. Nuėmus dangtelį, kad vaistas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, injekciją būtina pradėti per 5 minutes. Užpildyto švirkšto nepanaudojus per 5 minutes nuo dangtelio nuėmimo, užpildytą švirkštą būtina išmesti į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.

Jeigu įdūrę adatą negalite nuspausti stūmoklio, Jūs turite išmesti užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### RoActemra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tocilizumabas.  
Kiekviename užpildytame švirkšte 0,9 ml tirpalo yra 162 mg tocilizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

### RoActemra išvaizda ir kiekis pakuotėje

RoActemra yra injekcinis tirpalas. Tirpalas yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

RoActemra tiekiamas užpildytuose švirkštuose, kuriuose 0,9 ml yra 162 mg tocilizumabo injekcinio tirpalo.

Vienoje pakuotėje yra 4 užpildyti švirkštai ir **grupinė pakuotė su 12 (3x4) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.**

### Registruotojas

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

### Gamintojas

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ką turėtumėte žinoti, kad galėtumėte saugiai naudoti RoActemra užpildytą švirkštą.

Svarbu perskaityti, suprasti ir laikytis šių instrukcijų, kad Jūs arba Jūsų globėjas tinkamai naudotumėtės RoActemra švirkštu. Šios instrukcijos nepakeičia sveikatos priežiūros specialisto mokymų.

Sveikatos priežiūros specialistas turėtų Jums parodyti, kaip tinkamai paruošti ir suvirkšti vaisto, prieš Jums pirmą kartą pradėdant naudoti RoActemra švirkštą. Klauskite sveikatos priežiūros specialisto bet kokių iškilusių klausimų. Nesistenkite atlikti injekcijos, kol nebūsate tikri, jog supratote kaip naudotis RoActemra švirkštu. Prašytume taip pat perskaityti su RoActemra švirkštu tiekiamą Pakuotės lapelį, jame nurodyta svarbiausia informacija, kurią turėtumėte žinoti apie šį vaistą. Svarbu, kad RoActemra vartojimo metu Jumis rūpintųsi sveikatos priežiūros specialistas.

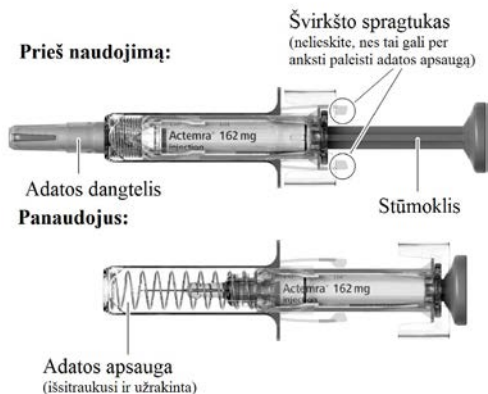
### Svarbi informacija:

- Nenaudokite švirkšto, jei jis atrodo sugedęs.
- Nenaudokite, jeigu tirpalas drumstas, pasikeitusios spalvos ar jame matyti dalelių.
- Nebandykite atidaryti švirkšto ar jo naudoti dalimis.
- Nenuimkite adatos dangtelio, kol nebūsate pasiruošę atlikti injekciją.
- Nešvirkškite vaisto pro odą dengiančius drabužius.
- Niekada nenaudokite to paties švirkšto.
- Nelieskite švirkšto spragtuko, nes tai gali sugadinti švirkštą.

### Saugojimas

RoActemra švirkštą ir visus vaistus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. Visada laikykite švirkštą šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje. Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštą galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Užpildytas švirkštas visada turi būti laikomas dėžutėje. Saugokite nuo užšalimo ir nuo šviesos. Laikykite užpildytus švirkštus sausiai.

### Užpildyto švirkšto dalys



### Norint atlikti injekciją Jums reikės:

Dėžutėje yra:

- užpildytas švirkštas

Dėžutėje nėra:

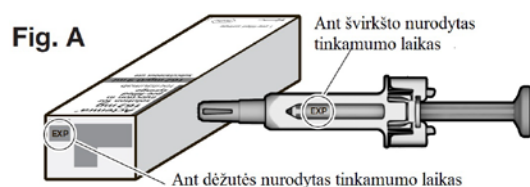
- alkoholiu suvilgyto tampono;
- sterilaus medvilnės gniužulėlio ar marlės;
- talpyklės aštriems daiktams, kad galėtumėte saugiai išmesti adatos dangtelį ir panaudotą švirkštą;

Vietos pasiruošti injekcijai:

- Raskite gerai apšviestą, švarų, lygų paviršių, pavyzdžiui, naudokite stalą.

### 1 veiksmas. Apžiūrėkite švirkštą

- Išimkite iš šaldytuvo dėžutę, kurioje yra švirkštas, ir atidarykite dėžutę. Nelieskite švirkšto spragtuko, nes tai gali sugadinti švirkštą.
- Išimkite švirkštą iš dėžutės ir apžiūrėkite jį bei jame esantį tirpalą. Tai svarbu norint įsitikinti, ar juos saugu naudoti.
- Patikrinkite ant dėžutės ir švirkšto nurodytą tinkamumo laiką (žr. A pav.) ir įsitinkite, kad jis nepraėjęs (nepasibaigęs). Nenaudokite švirkšto, jeigu pasibaigęs tinkamumo laikas. Tai svarbu norint įsitikinti, ar saugu naudoti švirkštą ir vaistą.



Išmeskite švirkštą ir jo nenaudokite, jeigu pastebėsite kad:

- vaisto tirpalas yra drumstas,
- jame yra dalelių,
- vaistas yra kitokios spalvos nei bespalvis ar gelsvas,
- pažeista bet kuri švirkšto dalis.

### 2 veiksmas. Leiskite užpildytam švirkštui sušilti iki kambario temperatūros

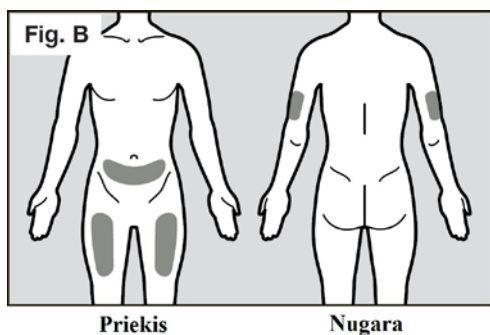
- Nenuimkite adatos dangtelio iki 5-ojo veiksmo. Jeigu adatos dangtelį nuimsite per anksti, vaistas gali išdžiūti ir užkimšti adatą.
- Padėkite švirkštą ant švaraus lygaus paviršiaus. Leiskite švirkštui sušilti iki kambario temperatūros (18 °C – 28 °C) maždaug 25-30 minučių. Jeigu švirkštas nesusišils, injekcija gali kelti nemalonų pojūtį ir gali būti sunku nuspausti stūmoklį.
- Užpildyto švirkšto nešildykite jokiais kitais būdais.

### 3 veiksmas. Nusiplaukite rankas

- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

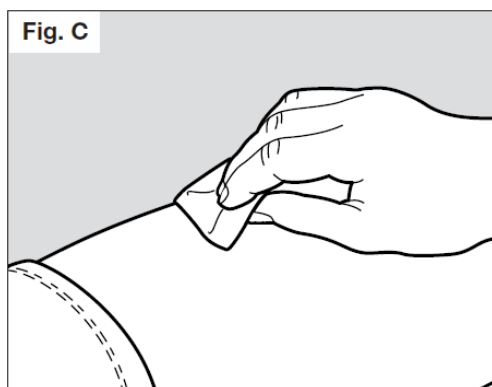
### 4 veiksmas. Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą

- Rekomenduojamos injekcijos vietos yra priekinė vidurinė šlaunų sritis ir apatinė pilvo sritis žemiau bambos, išskyrus penkių centimetrų skersmens sritį aplink bambą (žr. B pav.).
- Jeigu injekciją atlieka globėjas, jis tą gali padaryti ir išorinėje žastų srityje (žr. B pav.)



■ = Injekcijos vietos

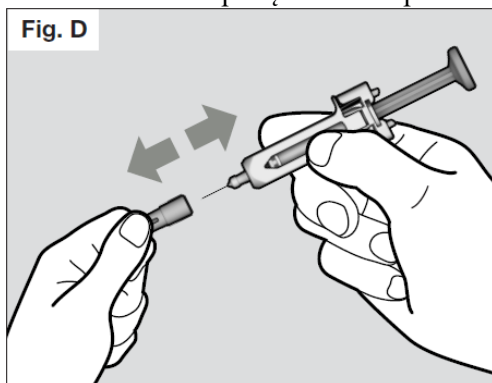
- Kiekvieną kartą atlikdami injekciją, turite rinktis kitą sritį, t.y., mažiausiai tris centimetrus nutolusią nuo prieš tai buvusios injekcijos vietos.
- Nešvirškite vaisto tose srityse, kuriose gali liestis diržas ar juosmens juostelė. Nešvirškite tose srityse, kuriose yra apgamų, randų, mėlynių ar kurių oda jautri, paraudusi, sukietėjusi ar neatrodo sveika.
- Nuvalykite odą alkoholiu suvilgytu tamponu (žr. C pav.), kad sumažintumėte infekcijos riziką.



- Leiskite odai nudžiūti maždaug 10 sekundžių.
- Neprisilieskite prie nuvalytos odos prieš atlikdami injekciją. Nuvalytos odos nedžiovininkite džiovintuvu ar pūsdami (žr. C pav.).

#### 5 veiksmas. Nuimkite adatos dangtelį

- Nelaikykite švirkšto už stūmoklio, kol nuimate adatos dangtelį.
- Tvirtai laikydami švirkštą viena ranka, kita ranka nuimkite adatos dangtelį (žr. D pav.). Jeigu negalite nuimti adatos dangtelio, turėtumėte paprašyti globėjo pagalbos arba kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.



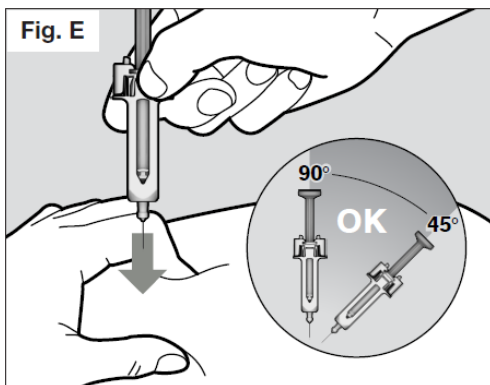
- Nelieskite adatos ir neprisilieskite adata prie jokio paviršiaus.
- Ant adatos galo galite pamatyti tirpalo lašą. Tai normalu.
- Adatos dangtelį išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

PASTABA: nuėmus adatos dangtelį, švirkštą būtina naudoti nedelsiant.

- Jeigu jis nepanaudojamas per 5 minutes nuo dangtelio nuėmimo, švirkštą būtina išmesti į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują švirkštą. Jeigu nuėmus adatos dangtelį užpildytas švirkštas laikomas ilgiau kaip 5 minutes, gali būti sunkiau atlikti injekciją, kadangi vaistas gali išdžiūti ir užkimšti adatą.
- Niekada nebandykite vėl uždengti adatos dangtelio.

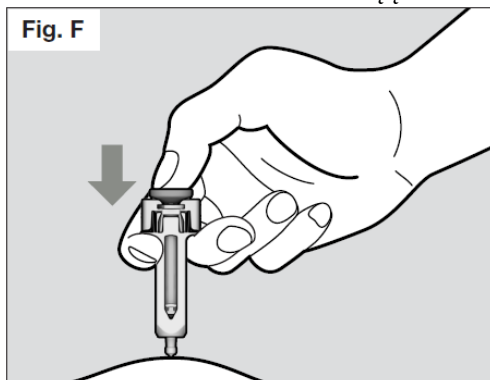
## 6 veiksmas. Atlikite injekciją

- Švirkštą laikykite patogiai rankoje.
- Norėdami teisingai įsmeigti adatą į odą, laisvąja ranka suimkite odos raukšlę nuvalytos injekcijos vietoje. Tai svarbu norint užtikrinti, kad vaisto sušvirkšite po oda (į poodinį audinį), bet ne giliau (į raumenį). Injekcija į raumenį gali sukelti nemalonų pojūtį.
- Nelaikykite ir nespauskite stūmoklio, kol įsmeigiate adatą į odą.
- Staigiu stipriu judesiu įsmeikite visą adatą į odos raukšlę tarp 45° ir 90° kampu (žr. E pav.).



Svarbu pasirinkti tinkamą kampą, kad vaistas būtų sušvirkštas po oda (į poodinį audinį), nes kitaip injekcija gali būti skausminga ir vaistas gali neveikti tinkamai.

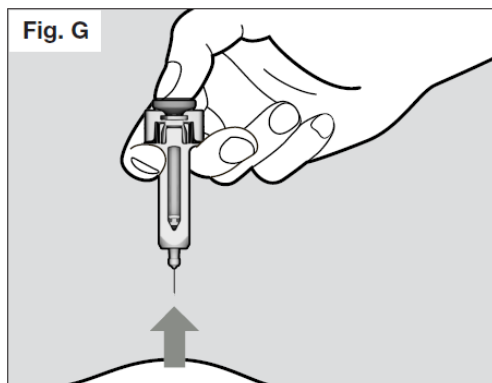
- Tuomet laikykite švirkštą nejudindami odos raukšlėje.
- Lėtai sušvirkškite visą vaistą švelniai spausdami stūmoklį iki pat pabaigos (žr. F pav.). Būtina spausti stūmoklį iki pabaigos, kad sušvirkštumėte visą vaisto dozę ir kad švirkšto spragtukai būtų įspausti. Jeigu stūmoklis nebus visiškai nuspaustas, adatos apsauga nepadengs visos adatos ją ištraukus. Jeigu adata nebus uždengta, elkitės atsargiai ir išmeskite švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę, kad išvengtumėte susižalojimo.



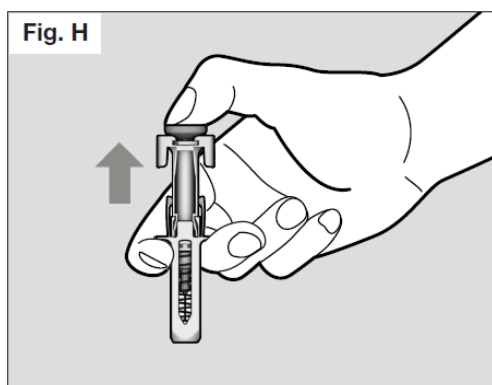
- Kai stūmoklis bus nuspaustas iki pabaigos, prieš ištraukdami adatą iš odos stūmoklį dar paspauskite, kad įsitikintumėte, jog sušvirkštėte visą vaisto dozę.
- Išimkite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo ji buvo įsmeigta, tuo pačiu spausdami stūmoklį žemyn (žr. G pav.).



- Jeigu įdūrę adatą negalite nuspausti stūmoklio, Jūs turite išmesti užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštą (pradedant nuo 2-ojo veiksmo). Jeigu vis tiek sunku atlikti injekciją, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.



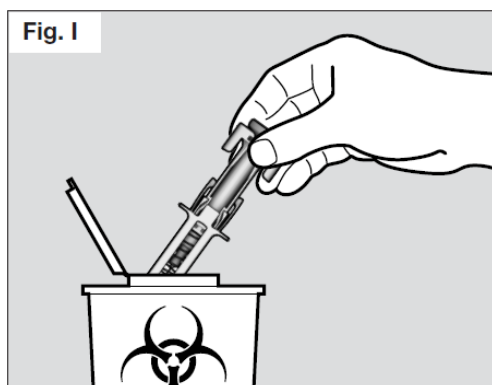
- Kai adata bus ištraukta iš odos, atleiskite stūmoklį, kad adatos apsauga uždengtų adatą (žr. H pav.).



- Jeigu injekcijos vietoje matyti kraujo lašų, šią vietą galite prispausti medvilnės gniužulėliu ar marle maždaug 10 sekundžių.
- Injekcijos vietos netrinkite.

#### 7 veiksmas. Išmeskite užpildytą švirkštą

- Nebandykite vėl uždengti užpildyto švirkšto.
- Panaudotą švirkštą išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę. Informacijos apie tai, kur galėtumėte gauti aštriems daiktams skirtą talpyklę arba kokią kitą nepraduriamą talpyklę galite naudoti norėdami saugiai išmesti panaudotą švirkštą, jeigu jos neturite, klauskite sveikatos priežiūros specialisto arba vaistininko (žr. I pav.).



Nurodymų, kaip tiksliai išmesti panaudotus švirkštus, klauskite sveikatos priežiūros specialisto. Gali būti tam skirtų vietinių ar valstybinių teisės aktų.

Panaudotų užpildytų švirkštų ar aštriems daiktams skirtų talpyklių nemeskite su buitinėmis atliekomis ir jų neperdirbkite.

- Pilną aštriems daiktams skirtą talpyklę išmeskite, kaip nurodys sveikatos priežiūros specialistas arba vaistininkas.
- Aštriems daiktams skirtą talpyklę visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **Patarimas pacientams dėl padidėjusio jautrumo reakcijų (dar vadinamų anafilaksija, jeigu pasireiškia sunkių požymių)**

Jeigu bet kuriuo RoACTEMRA injekcijos metu ar po jos Jums nesant gydymo įstaigoje pasireikš toliau išvardytų simptomų (bet nepasiribojant tik šiais), kaip odos bėrimas, niežulys, šaltkrėtis, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, krūtinės ląstos skausmas, švokštimas, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas arba galvos svaigimas ar alpimo jausmas, turėtumėte nedelsdami kreiptis neatidėliotinos medicininės pagalbos.

### **Patarimas pacientams dėl ankstyvojo požymių atpažinimo ir gydymo, siekiant išvengti sunkių infekcijų pasireiškimo rizikos**

Būkite budrūs ir stebėkite, ar neatsirado pirmųjų infekcijų požymių, pavyzdžiui:

- kūno skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis;
- kosulys, diskomforto ar sunkumo pojūtis krūtinėje, dusulys;
- odos ar sąnarių paraudimas, karštis, neįprastas patinimas;
- pilvo skausmas ar jautrumas ir (arba) tuštinimosi sutrikimas.

Jeigu manote, kad Jums galėjo pasireikšti infekcija, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba medicininės pagalbos.

**Jeigu turite bet kokių klausimų dėl užpildytų švirkštų ar esate susirūpinę, kreipkitės patarimo į sveikatos priežiūros specialistą arba vaistininką.**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### RoActemra 162 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (ACTPen®) tocilizumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio, Jūs gausite **Paciento budrumo kortelę**; joje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydytis RoActemra preparatu ir jo vartojimo metu.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. **Kas yra RoActemra ir kam jis vartojamas**
2. **Kas žinotina prieš vartojant RoActemra**
3. **Kaip vartoti RoActemra**
4. **Galimas šalutinis poveikis**
5. **Kaip laikyti RoActemra**
6. **Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### 1. **Kas yra RoActemra ir kam jis vartojamas**

RoActemra sudėtyje yra veikliosios medžiagos tocilizumabo, kuris yra tam tikrose imuninėse ląstelėse pagamintas baltymas (monokloninis antikūnas), blokuojantis specifinį baltymą (citokiną), vadinamą interleukinu-6. Organizme pastarasis baltymas dalyvauja uždegimo procesuose, todėl jį blokuojant Jūsų organizme uždegimą galima susilpninti. RoActemra yra gydomi:

- **suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu (RA)**, autoimunine liga, jeigu ankstesnis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas.
- **suaugusieji, sergantys sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu (RA)**, jeigu jiems anksčiau nebuvo taikytas gydymas metotreksatu.

RoActemra padeda mažinti RA simptomus, pavyzdžiui, sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat gali palengvinti Jūsų kasdieninę veiklą. Nustatyta, kad RoActemra lėtina ligos sukeltą sąnarių kremzlių ir kaulo audinio pažeidimą vystymąsi bei pagerina Jūsų gebėjimą atlikti įprastus kasdienes veiksmus.

Įprastai RoActemra vartojamas kartu su kitu RA gydymui skiriamu vaistu, vadinamu metotreksatu. Vis dėlto vartoti vieną RoActemra galima, jeigu gydytojas nustato, kad gydymas metotreksatu Jums netinka.

- **suaugusieji, sergantys arterijų liga, vadinama gigantinių ląstelių arteritu (GLA)**, kurią sukelia didžiausių organizmo arterijų uždegimas, ypač tų, kuriomis kraujas teka į galvą ir kaklą. Šios ligos simptomai yra galvos skausmas, nuovargis ir žandikaulio skausmas. Dėl jos gali ištikti insultas ar apakimas.

RoActemra gali sumažinti Jūsų galvos, kaklo ir rankų arterijų ar venų skausmą ir patinimą.

GLA dažnai gydomas vaistais, vadinamais steroidais. Įprastai jie yra veiksmingi, tačiau vartojami ilgą laiką ar didelėmis dozėmis gali sukelti šalutinį poveikį. Be to, steroidų dozės sumažinimas gali sukelti

GLA paūmėjimą. Papildomai paskirtas RoActemra reiškia, kad steroidus bus galima vartoti trumpiau, o GLA išliks kontroliuojamas.

- **12 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai, sergantys aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu (sJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą, taip pat karščiavimą ir išbėrimą.

RoActemra yra skirtas sJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

- **12 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai, sergantys jaunatviniu idiopatinu poliartritu (pJIA)**, kuris yra uždegiminė liga, sukianti vieno ar kelių sąnarių skausmą ir patinimą.

RoActemra yra skirtas pJIA simptomams lengvinti ir gali būti vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant RoActemra

### RoActemra vartoti negalima

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui, kuriuo rūpinatės, yra alergija tocilizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs arba Jūsų vaikas, kuriuo rūpinatės, serga sunkia aktyvia infekcine liga.

Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, apie tai pasakykite gydytojui. RoActemra nevartokite.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti RoActemra.

- Jeigu injekcijos metu ar po jos pasireiškė **alerginė reakcija**, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, stiprus svaigulys ar galvos sukimasis, lūpų, liežuvio, veido patinimas ar odos niežėjimas, dilgėlinė ar bėrimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.
- Jeigu po RoActemra vartojimo Jums pasireiškė bet kokių alerginės reakcijos simptomų, nevartokite kitos dozės, kol apie tai nepasakėte gydytojui IR Jūsų gydytojas nurodė vartoti kitą dozę.
- Jeigu Jums yra bet kokia trumpalaikė ar ilgalaikė **infekcinė liga** arba jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Jei negaluoju, **nedelsiant apie tai pasakykite savo gydytojui**. RoActemra gali sumažinti Jūsų organizmo gebėjimą reaguoti į infekcijas ir gali pasunkinti jau esamą infekcinę ligą ar padidinti galimybę užsikrėsti nauja infekcija.
- Jeigu esate sirgę **tuberkulioze**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdamas gydyti RoActemra preparatu, gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda tuberkuliozės simptomų (užsitęsęs kosulys, kūno masės mažėjimas, silpnumas, šiek tiek pakilusi kūno temperatūra) arba bet kokios kitos infekcijos simptomų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu Jums yra buvę **žarnų opų** ar **divertikulitas**, pasakykite apie tai gydytojui. Jų simptomai – pilvo skausmas ir nepaaiškinami vidurių pokyčiai lydimi karščiavimo.
- Jeigu sergate **kepenų liga**, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš Jums vartojant RoActemra, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą ir ištirti kepenų funkciją.

- **Jeigu esate neseniai paskiepytas** arba planuojate skiepytis, pasakykite apie tai gydytojui. Prieš pradėdant gydymą RoActemra visi pacientai turi būti paskiepyti visomis pagal amžių numatytomis vakcinomis. Gydymo RoActemra metu kai kurių rūšių vakcinomis skiepyti negalima.
- Jeigu sergate **vėžiu**, pasakykite gydytojui. Gydytojas spręs, ar Jus vis dėlto galima gydyti RoActemra.
- Jeigu Jums yra **širdies ir kraujagyslių ligos rizikos veiksniai**, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis ar padidėjęs cholesterolio kiekis, pasakykite gydytojui. Gydant RoActemra, šiuos rodmenis reikia kartotinai tirti.
- Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkus **inkstų veiklos sutrikimas**, gydytojas Jus stebės.
- Jeigu Jums **nuolat skauda galvą**.

Prieš pradėdant vartoti RoActemra gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kraujyje nėra mažai leukocitų, mažai trombocitų, ar nepadidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems nei 12 metų vaikams RoActemra užpildytu švirkštikliu (ACTPen®) švirkšti nerekomenduojama. Mažiau kaip 10 kg sveriančiam ir sJIA sergančiam vaikui RoActemra skirti negalima.

Jeigu vaikui yra buvęs **makrofagų aktyvacijos sindromas** (aktyvus ir nekontroliuojamas specifinių kraujo ląstelių dauginimasis), pasitarkite su gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, ar RoActemra vis tik galės būti skiriamas.

### **Kiti vaistai ir RoActemra**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui. RoActemra gali pakeisti kai kurių vaistų poveikį ir šių vaistų dozę gali tekti keisti. **Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- metilprednizolono, deksametazono, vartojamų uždegimui slopinti;
- simvastatino ar atorvastatino, vartojamo cholesterolio kiekiui mažinti;
- kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino), vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti;
- teofilino, vartojamo astmai gydyti;
- varfarino ar fenpropumono – vaistų, vartojamų kraujui skystinti;
- fenitoino, vartojamo traukuliams gydyti;
- ciklosporino, vartojamo imuninei sistemai slopinti persodinus organus;
- benzodiazepinų (pvz., temazepamo), vartojamų nerimui mažinti.

Kadangi nėra klinikinės patirties, RoActemra kartu su kitais biologiniais preparatais RA, sJIA, pJIA arba GLA gydyti nerekomenduojama.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

**RoActemra negalima vartoti nėštumo metu**, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

**Galintys pastoti moterys** gydymo metu ir iki 3 mėnesių po gydymo turi naudotis veiksmingomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis.

**Jeigu Jums planuojama skirti RoActemra, nutraukite žindymą** ir pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant žindyti turi praėti bent 3 mėnesiai po paskutinio gydymo RoActemra. Nežinoma, ar RoActemra išsiskiria su motinos pienu.

## Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### 3. Kaip vartoti RoActemra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Gydymą šiuo vaistu turi paskirti ir pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RA, sJIA, pJIA arba GLA diagnostikos ir gydymo patirties.

#### Rekomenduojamoji dozė

Dozė visiems RA ar GLA sergantiems suaugusiems yra 162 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys), skiriama vieną kartą per savaitę.

#### sJIA sergantys paaugliai (12 metų ir vyresni)

**Įprastinė RoActemra dozė priklauso nuo paciento kūno masės.**

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per 2 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per savaitę.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui.

#### pJIA sergantys paaugliai (12 metų ir vyresni)

**Įprastinė RoActemra dozė priklauso nuo paciento kūno masės.**

- Jeigu pacientas sveria **mažiau kaip 30 kg**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per 3 savaites.
- Jeigu pacientas sveria **30 kg ar daugiau**: dozė yra 162 mg (vieno užpildyto švirkštiklio turinys) vieną kartą per 2 savaites.

Užpildyto švirkštiklio negalima skirti jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymui.

RoActemra skiriamas injekcijos po oda būdu. Iš pradžių RoActemra (ACTPen®) gali sušvirkšti gydytojas arba slaugytoja. Tačiau gydytojas gali nuspręsti, kad šio vaisto galite švirkšti ir patys. Šiuo atveju Jus apmokys, kaip susišvirkšti RoActemra patiems. Tėvai ir globėjai bus išmokyti kaip RoActemra sušvirkšti pacientams, kurie patys to padaryti negali.

Jeigu turite bet kokių klausimų dėl vaisto švirkštimo sau arba pacientui paaugliui, kuriuo rūpinatės, pasitarkite su gydytoju. Išsami „Vartojimo instrukcija“ pateikiama šio lapelio pabaigoje.

#### Ką daryti pavartojus per didelę RoActemra dozę?

Kadangi RoActemra sušvirkščiamas naudojant vieną užpildytą švirkštiklį, nelabai tikėtina, kad vaisto bus suleista perdaug. Tačiau jeigu Jums tai kelia nerimą, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

#### Jeigu dozę praleidžia ar pamiršta pavartoti RA ar GLA sergantis suaugęs pacientas arba sJIA sergantis paauglys

Labai svarbu RoActemra vartoti tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti kas savaitinę vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, kitą dozę vartokite toliau numatytą dieną.
- Jeigu pamiršote pavartoti kas antrą savaitę švirkščiamą vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistąją dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite įprastu laiku.

- Jeigu pamiršote pavartoti kas savaitę arba kas antrą savaitę švirkščiamą vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti RoActemra, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Jeigu dozę pamiršta suvartoti ar praleidžia pJIA sergantis paauglys**

Labai svarbu RoActemra vartoti tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas. Pasižymėkite kitos dozės vartojimo dieną.

- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo mažiau kaip 7 dienos, praleistąją dozę sušvirkškite iškart prisiminę, o kitą dozę vartokite numatytu laiku.
- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir praėjo daugiau kaip 7 dienos, arba nesate tikri, kada reikia sušvirkšti RoActemra, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Nustojus vartoti RoActemra**

Nenutraukite RoActemra vartojimo, pirmiausia neaptarę to su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis gali pasireikšti praėjus 3 mėnesiams ar daugiau po paskutinės RoActemra dozės.

### **Galimas dažnas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui.**

*Jie yra dažni, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų.*

**Alerginės reakcijos** injekcijos metu ar po jos:

- apsunkintas kvėpavimas, krūtinės veržimas ar svaigulys,
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ir veido patinimas.

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių požymių, **nedelsdami** pasakykite gydytojui.

### **Sunkios infekcinės ligos požymiai:**

- karščiavimas ar šaltkrėtis,
- burnos ar odos pūslelės,
- pilvo skausmas.

### **Toksinio poveikio kepenims požymiai ir simptomai:**

*Jie gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų.*

- nuovargis,
- pilvo skausmas,
- gelta (odos ar akių pageltimas).

Pastebėję bet kurių iš šių reiškinių, **kiek galima greičiau** pasakykite gydytojui.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų*

- viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos ir joms būdingi simptomai, pavyzdžiui, kosulys, užsikimšusi nosis, išskyros iš nosies, ryklės skausmas ir galvos skausmas,
- padidėjęs kraujo riebalų (cholesterolio) kiekis,
- injekcijos vietos reakcijos.

**Dažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų*

- plaučių infekcinė liga (pneumonija),
- juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*),
- lūpų pūslelinė (burnos *herpes simplex*), pūslelės,
- odos infekcinė liga (celiulitas), kartais su karščiavimu ir šaltkrėčiu,
- bėrimas, niežulys, dilgėlinė,
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos,
- akių infekcinė liga (konjunktyvitas),
- galvos skausmas, svaigulys, padidėjęs kraujospūdis,
- burnos išopėjimas, pilvo skausmas,
- skysčių susilaikymas apatinėse galūnėse (edema), kūno masės padidėjimas,
- kosulys, dusulys,
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, matomas ištyrus kraują (neutropenija, leukopenija),
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys (padidėjęs transaminazių aktyvumas),
- padidėjęs bilirubino kiekis, nustatomas ištyrus kraują,
- mažas fibrinogeno (kraujo krešėjime dalyvaujančio baltymo) kiekis kraujyje.

**Nedažnas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų*

- divertikulitas (karščiavimas, šleikštulys, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas),
- paraudę ir patinę ploteliai burnoje,
- padidėjęs kraujo riebalų (trigliceridų) kiekis,
- skrandžio opa,
- inkstų akmenligė,
- susilpnėjusi skydliaukės veikla.

**Retas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų*

- Stivenso-Džonsono (*Stevens – Johnson*) sindromas (odos išbėrimas, dėl kurio gali atsirasti odos pūslės ir lupimasis),
- mirtina alerginė reakcija (anafilaksija (mirtina));
- kepenų uždegimas (hepatitas), gelta.

**Labai retas šalutinis poveikis:**

*Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 pacientų*

- kraujo tyrimu nustatomas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių bei kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius,
- kepenų nepakankamumas.

**Šalutinis poveikis sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams**

sJIA ar pJIA sergantiems vaikams ir paaugliams pasireiškiantis šalutinis poveikis įprastai yra panašus į pasireiškiantį suaugusiesiems. Kai kurie šalutiniai reiškiniai, vaikams ir paaugliams pastebėti dažniau: nosies ir ryklės uždegimas, galvos skausmas, pykinimas (šleikštulys) ir sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.



## 5. Kaip laikyti RoActemra

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant užpildyto švirkštiklio etiketės arba išorinės dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštiklį galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Užpildytą švirkštiklį laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Šio vaisto negalima vartoti, jeigu tirpalas yra drumstas, jame yra matoma dalelių ar tirpalas yra kokios nors kitos spalvos nei bespalvis ar gelsvas arba jeigu bet kuri užpildyto švirkštiklio dalis yra pažeista.

Užpildyto švirkštiklio negalima purtyti. Nuėmus dangtelį, kad vaistas neišdžiūtų ir neužkimštų adatos, injekciją būtina pradėti per 3 minutes. Užpildyto švirkštiklio nepanaudojus per 3 minutes nuo dangtelio nuėmimo, užpildytą švirkštiklį būtina išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštiklį.

Jeigu paspaudus aktyvavimo mygtuką purpuro spalvos indikatorius nepajuda, Jūs privalote šį užpildytą švirkštiklį išmesti į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę. Nebandykite užpildyto švirkštiklio naudoti dar kartą. Negalima pakartoti injekcijos kitu užpildytu švirkštikliu. Jei reikia pagalbos, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### RoActemra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tocilizumabas.  
Kiekviename užpildytame švirkšte 0,9 ml tirpalo yra 162 mg tocilizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-Histidinas, L-Histidino hidrochloridas monohidratas, L – Argininas/L-Arginino hidrochloridas, L-Metioninas, Polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

### RoActemra išvaizda ir kiekis pakuotėje

RoActemra yra injekcinis tirpalas. Tirpalas yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

RoActemra tiekiamas užpildytuose švirkštikliuose, kuriuose 0,9 ml yra 162 mg tocilizumabo injekcinio tirpalo.

Kiekvienoje pakuotėje yra 4 užpildyti švirkštikliai ir **grupinė pakuotė su 12 (3x4) užpildytų švirkštiklių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.**

### Registruotojas

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

### Gamintojas

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Ką turėtumėte žinoti, kad galėtumėte saugiai naudoti RoActemra užpildytą švirkštinį (ACTPen).**

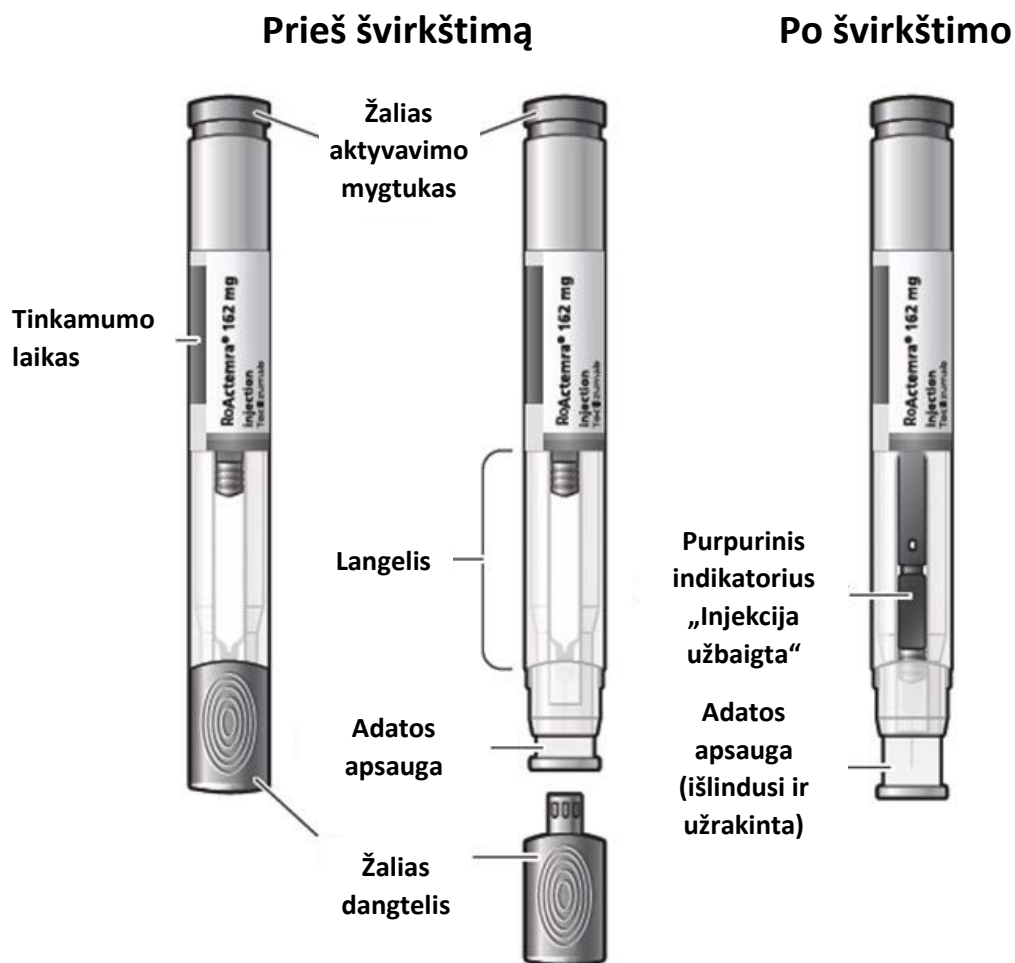
Prieš pradėdami gydymą ir kaskart įsigiję šį Jums išrašytą vaistą RoACTEMRA, perskaitykite šią vartojimo instrukciją ir laikykitės jos. Prieš Jums pirmą kartą pradėdant naudoti RoACTEMRA užpildytus švirkštikius, sveikatos priežiūros specialistas Jums parodys, kaip tinkamai paruošti ir susišvirkšti vaisto.

Svarbu. Užpildytą švirkštinį laikykite išorinėje dėžutėje šaldytuve (2 °C–8 °C). **Neužšaldykite.**

Išimtą iš šaldytuvo užpildytą švirkštinį galima laikyti iki 2 savaičių ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Užpildyti švirkštikliai visada turi būti laikomi išorinėje dėžutėje apsaugoti nuo šviesos ir drėgmės.

- **Nenuimkite adatos dangtelio, kol nebūsime pasiruošę susišvirkšti RoACTEMRA.**
- **Niekada nebandykite švirkštiklio išardyti dalimis.**
- **Nenaudokite to paties švirkštiklio dar kartą.**
- **Nešvirkškite vaisto švirkštikliu pro odą dengiančius drabužius.**
- **Nepalikite užpildyto švirkštiklio be priežiūros.**
- **Laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.**

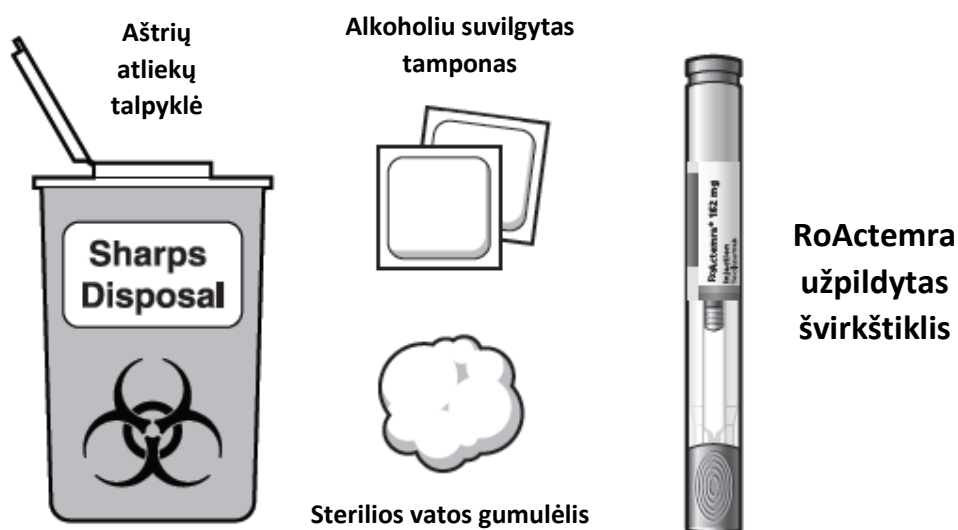
RoActemra užpildyto švirkštiklio dalys (žiūrėkite A paveikslėlį)



## A paveikslėlis

Norėdami susišvirkšti RoACTEMRA užpildytu švirkštikliu Jums reikės šių priemonių (žiūrėkite B paveikslėlį):

- 1 RoACTEMRA užpildyto švirkštiklio
- 1 alkoholiu suvilgyto tampono;
- 1 sterilaus medvilnės vatos gniužulėlio ar marlės;
- 1 nepraduriamos talpyklės arba aštrių atliekų talpyklės, į kurią galėtumėte saugiai išmesti adatos dangtelį ir panaudotą švirkštiklį (žiūrėkite - 4 veiksma. Užpildytą švirkštiklį išmeskite“).



## B paveikslėlis

### 1 veiksmas. Pasiruoškite RoACTEMRA švirkštimui

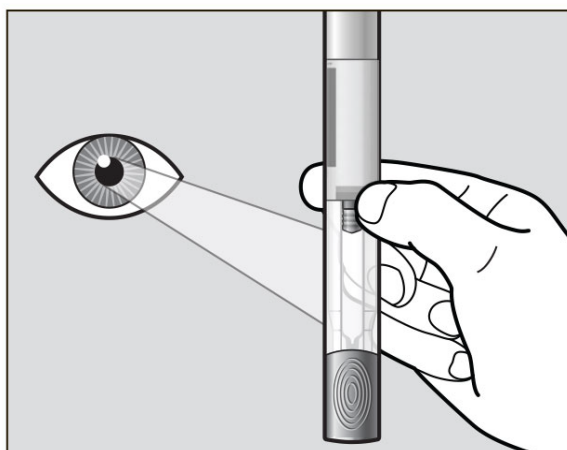
Raskite gerai apšviestą, švarų, lygų paviršių.

- Išimkite iš šaldytuvo dėžutę, kurioje yra švirkštiklis.
- Jeigu dėžutę atidarote pirmą kartą, įsitikinkite, kad ji tinkamai užplombuota. Jeigu Jums atrodo, kad dėžutė jau buvo atidaryta, užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**.
- Patikrinkite dėžutę, ar ji nėra pažeista. Jeigu Jums atrodo, kad dėžutė yra pažeista, RoACTEMRA užpildyto švirkštiklio **nevertokite**.
- **Patikrinkite ant švirkštiklio dėžutės nurodytą tinkamumo laiką.** Nenaudokite švirkštiklio, kurio tinkamumo laikas yra pasibaigęs, nes tai gali nebūti saugu.
- Atidarykite dėžutę ir išimkite vieną vienkartinį RoACTEMRA užpildytą švirkštiklį iš dėžutės.
- Dėžutę su likusiais užpildytais švirkštikliais padėkite atgal į šaldytuvą.
- **Patikrinkite ant RoACTEMRA užpildyto švirkštiklio nurodytą tinkamumo laiką (žr. A pav.). Nenaudokite švirkštiklio, jeigu pasibaigęs tinkamumo laikas, nes tai gali būti nesaugu.** Jeigu tinkamumo laikas yra pasibaigęs, tokį užpildytą švirkštiklį išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę ir paimkite naują švirkštiklį.
- **Patikrinkite užpildytą švirkštiklį ir įsitikinkite, kad jis nėra pažeistas.** Jeigu Jums atrodo, kad jis yra pažeistas arba netyčia buvo nukritęs, tokio užpildyto švirkštiklio nenaudokite.

- Padėkite užpildytą švirkštinį ant švaraus lygaus paviršiaus ir palikite 45 minutes, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Jeigu užpildyto švirkštinklio temperatūra nepasiektų kambario temperatūros, injekcija galėtų sukelti nemalonų pojūtį ir ilgiau užtrukti.
  - **Negreitinkite** šilimo proceso jokiais kitais būdais, pvz., nešildykite jo mikrobangų krosnelėje ar įdėdami užpildytą švirkštinį į karštą vandenį
  - **Nepalikite** užpildyto švirkštinklio sušilti tiesioginiuose saulės spinduliuose.

**Nenuimkite žalia dangtelio, kol RoACTEMRA užpildytas švirkštinklis nepasieks kambario temperatūros.**

- Laikydami savo rankose RoActemra užpildytą švirkštinį, žalią dangtelį nukreipkite žemyn (žr. C pav.).



**C paveikslėlis**

- Pažvelkite pro skaidrą langelį. Apžiūrėkite RoActemra užpildytame švirkštinklyje esantį skystį (žr. C pav.). Jis turi būti skaidrus ir bespalvis ar gelsvas. Jeigu tirpalas yra drumstas, kitokios spalvos nei bespalvis ar gelsvas, jame yra gumulėlių ar dalelių, tokio RoACTEMRA tirpalo **nešvirkškite**, nes tai gali būti nesaugu. Šį užpildytą švirkštinį saugiai išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę ir paimkite naują švirkštinį.
- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

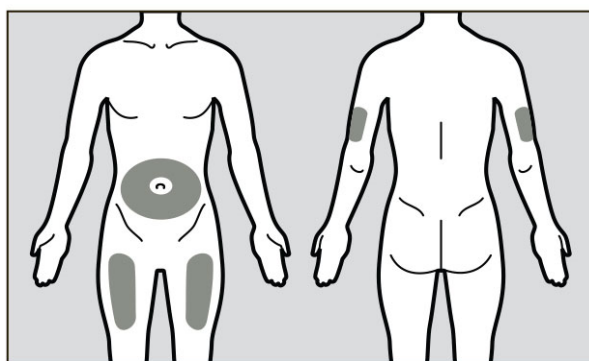
## **2 veiksmas. Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą**

### **Pasirinkite injekcijos vietą**

- Rekomenduojamos injekcijos vietos yra priekinė šlaunų sritis ir apatinė pilvo sritis žemiau bambos, išskyrus penkių centimetrų skersmens sritį aplink bambą (žr. D pav.).
- Jeigu injekciją atlieka globėjas, jis tą gali padaryti ir išorinėje žastų srityje. Nebandykite vaisto į išorinę žastų sritį susišvirkšti pats (žr. D pav.).

### **Nuolat keiskite injekcijos vietą**

- Kiekvieną kartą injekcijai pasirinkite kitą sritį, kuri būtų mažiausiai 2,5 centimetro nutolusi nuo prieš tai buvusios injekcijos vietos.
- Nešvirkškite tose srityse, kuriose yra apgamų, randų, kraujosruvų (mėlynių) ar kurių oda jautri, paraudusi, sukietėjusi ar neatrodo sveika.



Iš priekio

Iš nugaros

■ = Injekcijų sritys

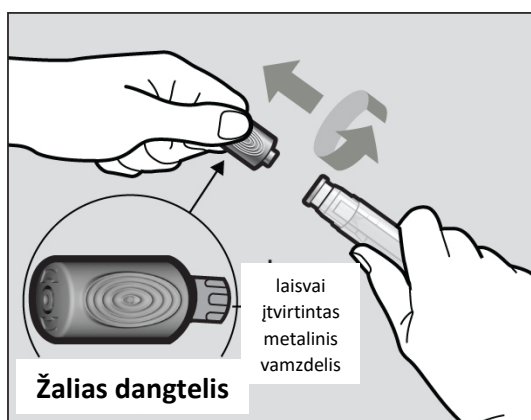
D paveikslėlis

### Paruoškite injekcijos vietą

- Norėdami sumažinti infekcijos pavojų, sukamuoju judesiu nuvalykite odą alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite jai nudžiūti. **Neprišilieskite** prie nuvalytos odos prieš atlikdami injekciją.
- Nuvalytos odos **nedžiovinkite** džiovintuvu ar pūsdami.

### 3 veiksmas. Sušvirkškite RoACTEMRA

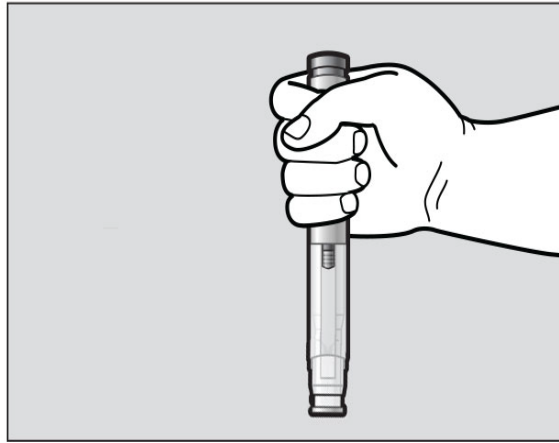
- Tvirtai laikykite RoActEMRA užpildytą švirkštitklį viena ranka. Kita ranka pasukite ir nuimkite žalią dangtelį (**žr. E pav.**). Žaliame dangtelyje yra laisvai įtvirtintas metalinis vamzdelis.
- Jeigu Jūs negalite nuimti žalio dangtelio, turėtumėte paprašyti globėjo pagalbos arba kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.



E paveikslėlis

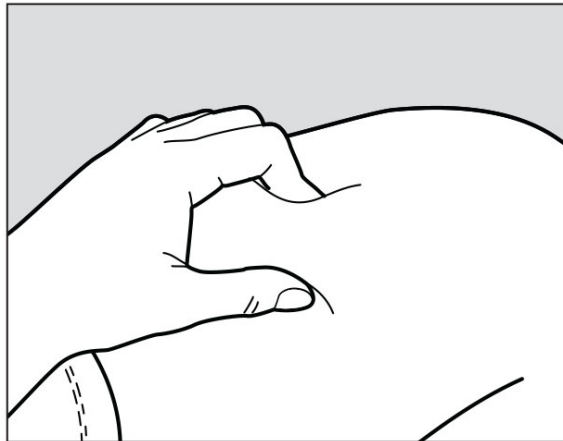
**Svarbu. Norėdami išvengti atsitiktinio dūrio adata, nelieskite adatos apsaugos, kuri yra užpildyto švirkštitklio viršutinėje dalyje po langeliu (žr. A paveikslėlį).**

- Žalią dangtelį išmeskite į aštriems atliekoms skirtą talpyklę.
- Nuėmus žalią dangtelį, užpildytas švirkštitklis yra paruoštas. Jeigu jis nepanaudojamas per 3 minutes nuo dangtelio nuėmimo, užpildytą švirkštitklį būtina išmesti į aštriems daiktams skirtą talpyklę ir naudoti naują užpildytą švirkštitklį.
- Niekada nebandykite vėl uždėti žalio dangtelio.
- Užpildytą švirkštitklį patogiai laikykite rankoje suėmę už viršutinės dalies taip, kad galėtumėte matyti užpildyto švirkštitklio langelį (**žr. F pav.**).



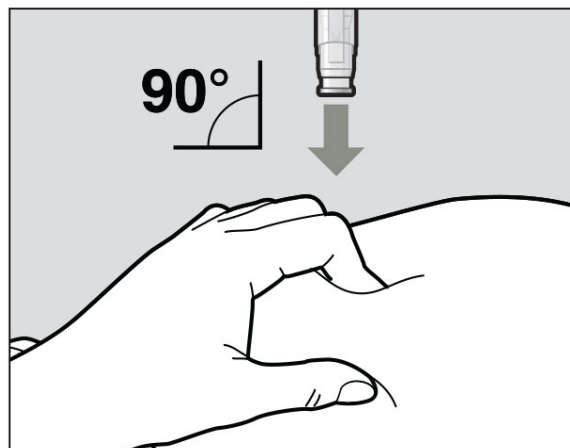
**F paveikslėlis**

- Norėdami parengti tvirtą vietą injekcijai, laisvąja ranka suimkite odos raukšlę nuvalytoje vietoje (žr. pav. G). Kad užpildytas švirkštas veiktų tinkamai, būtina tvirta injekcijos vieta.
- Odos raukšlę suimti yra svarbu norint užtikrinti, kad vaisto sušvirkšite po oda (į poodinį riebalinį audinį), bet ne giliau (į raumenį). Injekcija į raumenį gali sukelti nemalonų pojūtį.



**G paveikslėlis**

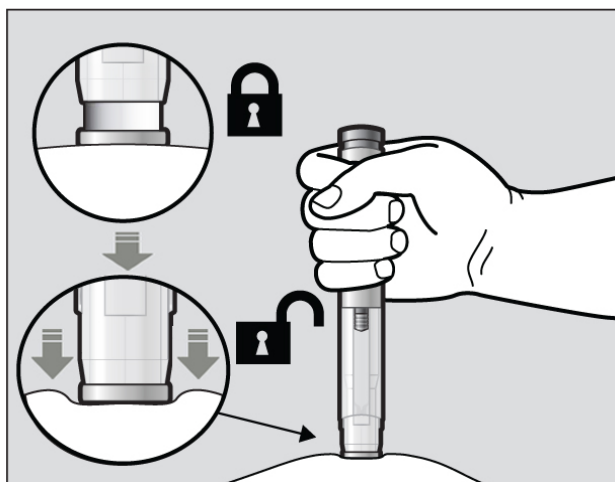
- Dar **nespauskite** žalio aktyvavimo mygtuko.
- 90° kampu prispauskite užpildyto švirkštiklio adatos apsaugą prie suimtos odos raukšlės (žr. H pav.).
- Svarbu pasirinkti tinkamą kampą, kad vaistas būtų sušvirkštas po oda (į poodinį audinį), nes kitaip injekcija gali būti skausminga ir vaistas gali neveikti tinkamai.



**H paveikslėlis**

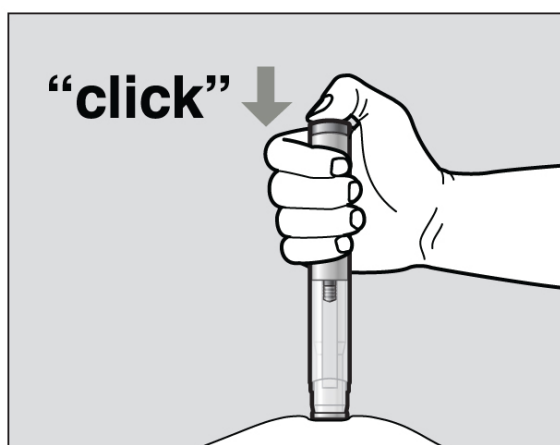


- Norėdami sušvirkšti vaistą iš užpildyto švirkstiklio, jūs turite visų pirma atrakinti žalią aktyvavimo mygtuką.
- Norėdami jį atrakinti, užpildytą švirkstiklį tvirtai spauskite prie suimtos odos raukšlės, kol adatos apsauga visiškai įsispaus (žr. pav. I).



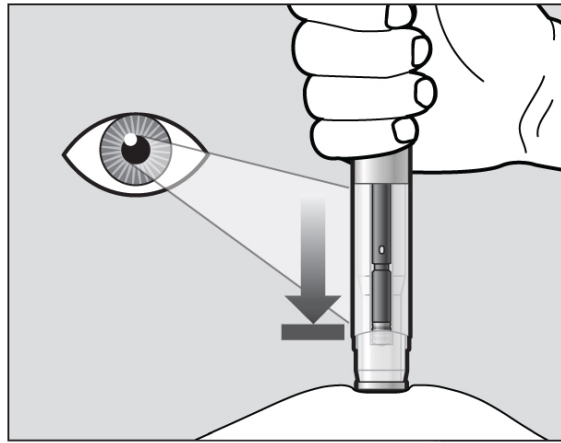
I paveikslėlis

- Išlaikykite adatos apsaugą įspaustą.
- Jeigu neišlaikysite, kad adatos apsauga būtų visiškai prispausta prie odos, žalias aktyvavimo mygtukas neveiks.
- Laikydami užpildytą švirkstiklį švirkštimo vietoje, išlaikykite suimtą odos raukšlę.
- Norėdami pradėti švirkštimą, paspauskite žalią aktyvavimo mygtuką. "Spragtelėjimo" (angl. "click") garsas nurodo injekcijos pradžią. Laikykite žalią mygtuką nuspaustą ir užpildytą švirkstiklį tvirtai prispaustą prie odos (žr. J pav. ). Jeigu negalite pradėti injekcijos, paprašykite globėjo pagalbos arba kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.



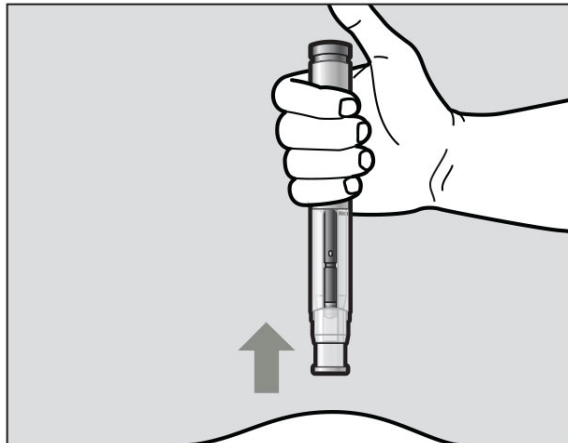
J paveikslėlis

- Švirkštimo metu purpuro spalvos indikatorius langelyje judės žemyn (žr. K pav. ).
- Norėdami įsitikinti, kad Jums sušvirkšta visa vaisto dozė, stebėkite purpuro spalvos indikatorium, kol jis nustos judėti.



**K paveikslėlis K**

- Injekcija gali trukti iki 10 sekundžių.
- Injekcijos metu galite išgirsti antrą "spragtelėjimą", tačiau Jūs turite užpildytą švirkštyklį išlaikyti tvirtai prispaustą prie odos, kol purpuro spalvos indikatorius nesustos judėjęs.
- Kai purpurinis indikatorius nustoja judėjęs, atleiskite žalią mygtuką. Norėdami adatą ištraukti iš odos, užpildytą švirkštyklį iš injekcijos vietos ištraukite tiesiai 90° kampu. Tada adatos apsauga išlįs ir sugrįš į savo vietą, uždengdama adatą (žr. L pav. ).



**L paveikslėlis**

- Pažiūrėkite į langelį, kad pamatytumėte, ar jį uždengė purpurinis indikatorius (žr. pav. L).
- Jeigu langelis nėra uždengtas purpuru spalvos indikatoriumi, tada galimi toliau nurodyti atvejai:
  - Adatos apsauga gali būti neužrakinta. Nelieskite užpildyto švirkštyklio adatos apsaugos, nes galite įsidurti. Jeigu adata neuždengta, atsargiai įdėkite tokį užpildytą švirkštyklį į aštrių atliekų talpyklę, kad išvengtumėte bet kokio sužeidimo adata.
  - Jums galėjo būti sušvirkšta ne visa RoACTEMRA dozė. **Nebandykite** užpildyto švirkštyklio panaudoti dar kartą. Negalima kartoti injekcijos kitu užpildytu švirkštykliu. Norėdami pagalbos kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

#### Po injekcijos

- Injekcijos vietoje gali šiek tiek pakraujuoti. Jūs galite šią vietą galite prispausti medvilnės gniužulėliu ar marle.
- Injekcijos vietos **netrinkite**.
- Jeigu reikia, injekcijos vietą galite pridengti nedideliu tvarstuku.

#### 4 veiksmas. Išmeskite užpildytą švirkštą

- RoACTEMRA užpildyto švirkštyklio dar kartą panaudoti negalima.

- Panaudotą užpildytą švirkštiklį įdėkite į aštrių atliekų talpyklę (žr. "**Kaip turiau išmesti panaudotus švirkštiklius?**").
- **Nedėkite** atgal dangtelio ant užpildyto švirkštiklio.
- **Jeigu injekciją Jums sušvirkštė kitas žmogus, jis taip pat privalo būti atsargus, išimdamas užpildytą švirkštiklį ir šalindamas jį, kad išvengtų atsitiktinio įsidūrimo adat ir infekcijos perdavimo.**

#### **Kaip turiau išmesti panaudotus švirkštiklius?**

- Po švirkštimo iš karto išmeskite RoACTEMRA užpildytą švirkštiklį ir jo žalią dangtelį į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę (žr. **M pav.** ).
- **Neišmeskite užpildyto švirkštiklio ir žalio dangtelio su buitinėmis šiukšlėmis ir neatiduokite jų perdirbti.**



**M paveikslėlis**

- Pilną talpyklę išmeskite kaip nurodė sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas arba vaistininkas.
- Nepraduriamą talpyklę visada laikykite vaikams nepastebimoje vietoje.

**RoACTEMRA užpildytus švirkštiklius ir atliekų talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.**

#### **Įrašykite (užregistruokite) savo injekciją**

- Parašykite datą, laiką ir konkrečią kūno dalį, į kurią susileidote vaistą. Be to, gali būti naudinga užsirašyti visus iškilusius klausimus ar susirūpinimą dėl injekcijos, taigi, galite kreiptis į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

**Jeigu turite bet kokių klausimų dėl RoActemra užpildytų švirkštiklių ar esate susirūpinę, kreipkitės patarimo į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją arba vaistininką.**